UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie
Année 1970 - N° 65

État actuel du traitement des Pancréatites Aiguës Intérêt des Anti-enzymes

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Mai 1970

par

Ahmed KAMOUN
Interne des Hôpitaux de Tunis

Membres du Jury

Monsieur FABRE, Président du Jury

Monsieur SARRAZIN, Assesseur
Monsieur LARENG, Assesseur
Monsieur DENARD, Assesseur
Monsieur VOISIN, Assesseur
Monsieur BIERME, Suppléant

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0046

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

U N I V E R S I T E DE T O U L O U S E

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen : Monsieur LAZORTHES

Assesseur (Médecine) : Monsieur MONNIER

Assesseur (Pharmacie) : Monsieur BREUILLAUD

Doyens honoraires : MM. GORSE, CALVET, BRUSTIER

Professeur honoraires : MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS

SECTION MEDECINE

- *Clinique médicale et cardiologique*	MM.	MERIEL
- *Clinique médicale sud*		GADRAT
- *Clinique chirurgicale*		N.....
- *Clinique chirurgicale et gynécologie*.....		FABRE Pierre
- *Clinique chirurgicale et du cancer*		GRIMOUD
- *Clinique chirurgicale infantile et orthopédie*....		PASQUIE
- *Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique*.....		RIEUNAU
- *Clinique de chirurgie cardio-vasculaire*.....		ENJALBERT
- *Clinique des maladies cutanées et syphilitiques*		BAZEX
- *Clinique des maladies des voies urinaires*		LHEZ
- *Clinique des maladies infectieuses*.....		ANDRIEU
- *Clinique médicale infantile et puériculture*		SOREL
- *Clinique médicale de la première enfance*		BARDIER
- *Clinique de neuro-chirurgie*		LAZORTHES
- *Clinique neurologique et psychiatrique*		GERAUD
- *Clinique obstétricale*		PONTONNIER
- *Clinique odonto-stomatologique*		CADENAT
- *Clinique ophtalmologique*		N.....
- *Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale*		CALVET

- *Clinique de pneumo-phtisiologie*	MM.	DELAUDE
- *Clinique rhumatologique*.....		RUFFIE René
- *Accouchement et obstétricie sociale*		JAHIER
- *Anatomie*		BASTIDE
- *Anatomie appliquée*		POULHES
- *Anatomie pathologique*		FABRE Jacques
- *Anesthésie et réanimation*.....		LARENG
- *Bactériologie et virologie*	Mme	ENJALBERT
- *Biophysique médicale A*		AUVERGNAT
- *Biophysique médicale B*		BRU
- *Chimie biologique*		VALDIGUIE P.
- *Electro-radiologie*		MARQUES
- *Embryologie générale*		BROUSSY Jean
- *Hématologie*		RUFFIE Jacques
- *Histologie*		BIMES
- *Hydrologie thérapeutique et climatologie*.....		DARNAUD
- *Hygiène et médecine sociale*		MONNIER
- *Immunologie*		DUCOS
- *Médecine légale et médecine de travail*		PLANQUES
- *Pathologie chirurgicale*		DAMBRIN
- *Pathologie générale et médecine expérimentale*		SENDRAIL
- *Pathologie médicale*		RIBAUT
- *Physiologie*		LAPORTE Yves
- *Physiologie appliquée et pharmacologie*		BAISSET
- *Sémiologie et clinique médicale*		LAPORTE Jean
- *Thérapeutique*		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

- *Anatomie pathologique*	MM.	BOUISSOU
- *Biochimie médicale*.....		DOUSTE BLAZY
- *Histologie et embryologie*		PLANEL
- *Maladies infectieuses*		ARMENGAUD
- *Oto-rhino-laryngologie*		CLAUX
- *Pathologie médicale*		BOULARD
- *Physiologie*		MONTASTRUC
- *Physiologie*		BESSOU
- *Physique médicale*		COMMANAY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

- *Biochimie médicale*	MM. VALDIGUIE Pierre
- *Chirurgie générale*	GEDEON
- *Chirurgie générale*	SARRAZIN
- *Electro-radiologie*	PONS
- *Histologie et embryologie*	GUILHEM
- *Ophtalmologie*	DEODATI
- *Pneumo-phtisiologie*	MIGUERES
- *Neuro-chirurgie*	ESPAGNO Jacques

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

- *Anatomie pathologique*	MM. FABRE Jean
- *Bactériologie, Parasitologie, Virologie*..	Mme LARENG
- *Carcinologie*	ESTRADE
- *Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*	ESCHAPASSE
- *Electro-radiologie*	ROULLEAU
- *Médecine générale et thérapeutique*.....	BES
- *Médecine générale et thérapeutique*.....	BOLLINELLI
- *Médecine générale et thérapeutique*	SUC
- *Pathologie expérimentale*	GLEIZES
- *Pédiatrie*	DALOUS
- *Pédiatrie*	REGNIER
- *Médecine générale*	ARLET Jacques
- *Médecine générale*	RIBET

AGREGES

- *Médecine générale*	CALAZEL
- *Médecine générale*	RASCOL
- *Médecine générale*	LE TALLEC
- *Chirurgie générale*	FICAT
- *Chirurgie générale*	GAUBERT
- *Dermato et syphiligraphie*	DUPRE
- *Hydrologie*	DENARD
- *Médecine légale*	GREZES-RUEFF
- *Neurologie et psychiatrie*	GAYRAL
- *Obstétrique*	ESPAGNO Guy
- *Ophtalmologie*	BEC

AGREGES LIBRES

- *Chirurgie générale*	MM.	SOUQUET
- *Pathologie chirurgicale*		DIEULAFE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

- *Psychiatrie*		LABOUCARIE

- SECTION PHARMACIE

- *Botanique et cryptogamie*	MM.	N....
- *Chimie et analytique*		PITET
- *Toxicologie, Hygiène et hydrologie*		BOURBON
- *Chimie pharmaceutique*		BLANC
- *Microbiologie*		BREUILLAUD
- *Pharmacie chimique et pharmacodynamie*		CAUJOLLE
- *Pharmacie galénique et matière médicale* ..		STANISLAS
- *Physiologie, zoologie et parasitologie pharmaceutique*		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

- *Pharmacie*		COUTURIER
- *Sciences naturelles*	Mme	CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

- *Chimie organique*		BERTRAND
- *Toxicologie*		BROUSSY Georges
- *Zoologie*		GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

- *Botanique*	Mme LASCOMBES
- *Microbiologie*	MICHEL Georges
- *Pharmacodynamie*	CROS Jean
- *Physiologie*	DUMAS Jean-Claude
- *Pharmacie galénique*	ROUFFIAC Robert
- *Chimie biologique*	SOULA Georges
- *Toxicologie*	MALBOSC Robert

PERSONNEL ADMINISTRATIF

- *Secrétaire principal*	M. ROCHE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émi-
es par les candidats (délibération en date du 12 mai 1891).

° ° ° ° ° °

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie
Année 1970 - N° 65

État actuel du traitement des Pancréatites Aiguës Intérêt des Anti-enzymes

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Mai 1970

par

Ahmed KAMOUN
Interne des Hôpitaux de Tunis

Membres du Jury

Monsieur FABRE, Président du Jury	
Monsieur SARRAZIN,	Assesseur
Monsieur LARENG,	Assesseur
Monsieur DENARD,	Assesseur
Monsieur VOISIN,	Assesseur
Monsieur BIERME,	Suppléant

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON PERE, A MA MERE

Avec toute mon affection et ma reconnaïssance pour tous les sacrifices que je leur ai imposés.

A MES FRERES ET SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur FABRE

Professeur de Clinique Chirurgicale et Gynécologique
Chirurgien des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous le prions de trouver ici l'expression de nos remerciements respectueux et de notre profonde admiration.

A Monsieur le Professeur SARRAZIN

Professeur de Chirurgie générale
Chirurgien des Hôpitaux

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Nous le remercions de nous avoir guidé dans notre travail par ses conseils très précieux.

Qu'il trouve ici le gage de notre respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LARENG

Professeur d'Anesthésie et Réanimation
Directeur du Service de Réanimation respiratoire et de Secours mobile d'urgence

Nous sommes très sensible à l'intérêt que vous nous portez en acceptant de juger notre thèse.

Veuillez accepter le plus vif hommage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur DENARD

Professeur agrégé d'Hydrologie

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter de faire partie des juges de ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

Au Docteur VOISIN

Nous le remercions d'avoir bien voulu faire partie des juges de ce travail.

Au Docteur BIERME

Qui nous a aidé dans ce travail par ses conseils très précieux et nous tenons à lui exprimer toute notre gratitude.

A TOUS NOS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES HOPITAUX

DE TOULOUSE

Au Docteur FOURATI MOHAMED

Chef de Service de Chirurgie à l'Hôpital H. THAMEUR
Chirurgien des Hôpitaux

TUNIS

Nous apprécions beaucoup son dynamisme et son dévouement et nous l'assurons de notre profonde reconnaissance.

Au Docteur MAYER FRANTISEK et SA FAMILLE

En témoignage de notre amitié.

A TOUS LES CHIRURGIENS, SPECIALITES et MEDECINS

DE L'HOPITAL H. THAMEUR - T U N I S

ETAT ACTUEL DU TRAITEMENT DES PANCREATITES AIGUES

INTERET DES ANTI-ENZIMES

P L A N

INTRODUCTION

Evolution du traitement des pancréatites aiguës.

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DES PANCREATITES AIGUES.

1° - Etiologie.

2° - Pathogénie : les théories.

- Théorie canaliculaire,
- Théorie infectieuse.
- Théorie neuro-végétative.
- Données pathogéniques récentes.

3° - La toxémie enzymatique.

CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES PANCREATITES AIGUES.

A - Les différentes lésions :

- Oedème.
- Hémorragie.
- Nécrose.
- Cytostéatonécrose.

B - Le diagnostic des lésions et de leur étendue.

DIAGNOSTIC DES PANCREATITES AIGUES.

A - Clinique.

B - Paraclinique.

C - Biologique.

TRAITEMENT DES PANCREATITES AIGUES.

I - Traitement médical classique.

II - Les anti-enzymes

- Physiopathologie.
- Pharmacodynamie.
- Produits actuels.
- Mode d'action et d'utilisation.
- Intérêt des anti-enzymes.

III - Données thérapeutiques récentes.

- Choc pancréatique et anti-enzymes.
- Héparinothérapie.
- Anti-histaminiques.

IV - Indications chirurgicales dans les pancréatites aiguës.

V - Traitement des pancréatites aiguës post-opératoires.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

*

INTRODUCTION

Le traitement des pancréatites aiguës est passé par trois stades :

- Première période jusqu'en 1938 : la pancréatite aiguë était considérée comme uniquement chirurgicale et si l'on veut se souvenir des conditions précaires dans lesquelles avaient lieu les premières tentatives chirurgicales pour pancréatites aiguës (moyens d'exploration limités, données de laboratoire pratiquement inexistantes, anesthésies médiocres, réanimation et rééquilibration nulles), il n'y a pas lieu de s'étonner des statistiques meurtrières dues à la chirurgie que résumait le rapport de BROCQ en 1926, avec une mortalité globale de 68 %.

- Deuxième période : d'abstention chirurgicale codifiée par NORDMANN au Congrès des chirurgiens allemands en 1938. D'après une statistique d'ensemble relevée par LONGO et GALLARDO, la mortalité pour 544 malades opérés a été de 42 %, elle n'a été que de 20 % pour 541 malades non opérés. Il faut remarquer toutefois que ces chiffres ne sont en réalité guère comparables. Tous les malades de la première période étant des cas vérifiés ; au contraire, parmi les malades non opérés de la statistique de LONGO, il y a probablement des erreurs de diagnostic.

- Actuellement, à peu près depuis 1938, les pancréatites aiguës ont fait l'objet de nombreux travaux. Depuis la dernière guerre, l'apparition des antibiotiques, les progrès réalisés dans la réanimation et le déchoquage semblent avoir, et amélioré le pronostic de cette affection, et permis de diminuer la mortalité, et de différer l'intervention chirurgicale tout en obtenant de meilleurs résultats.

L'apparition, dans l'arsenal thérapeutique, des corticoïdes qui aident à lutter contre les phénomènes de choc en remplaçant les surrénales défaillantes, a fait naître un espoir d'améliorer encore le pronostic des pancréatites aiguës.

Enfin, l'introduction en 1953 par FREY, d'un inhibiteur de protéases ou anti-enzyme a pu faire croire que l'on disposait enfin d'un traitement spécifique de cette affection dramatique qu'est la pancréatite aiguë.

*

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DES PANCREATITES AIGUES

1° - ETIOLOGIE

La pancréatite aiguë peut survenir à tout âge ; cependant, la grande majorité des cas se voit chez l'adulte jeune entre 30 et 40 ans. Les hommes et les femmes semblent atteints avec une égale fréquence.

L'obésité et l'éthylisme constituent un terrain d'élection de la pancréatite aiguë, mais sont loin d'être nécessaires ; l'obésité en particulier ne se rencontre guère que 1 fois sur 3.

La fréquence de l'association avec la lithiase biliaire est un élément essentiel : toutes les statistiques la chiffrent aux environs de 40 à 50 %, dont 20 à 30 % de calculs vésiculaires et 10 à 15 % des calculs cholédociens.

Beaucoup plus rares sont les autres associations pathologiques : ulcère gastro-duodénal, troubles fonctionnels du sphincter d'Oddi, parasitose (ascaris).

Parmi les facteurs déclenchants, les repas copieux, l'absorption excessive de boissons alcoolisées sont souvent retrouvés.

Les intoxications alimentaires ou médicamenteuses, les diverses infections (septicémie, typhoïde, oreillons), un traumatisme accidentel, la grossesse et le post-partum ont été aussi invoqués.

Pour LARENG et ses collaborateurs, la pancréatite aiguë post-traumatique peut se voir :

- soit à la suite d'une contusion directe de la région pancréatique,
- soit chez les polytraumatisés présentant un traumatisme crânien et un état de choc.

2° - PATHOGENIE

Divserses théories pathogéniques ont été invoquées pour expliquer le déclenchement d'une pancréatite aiguë. Sans insister sur les différentes conceptions et discussions pathogéniques, bien classiques en la matière, édictées par les plus grands noms, bornons-nous à rappeler l'existence de trois d'entre elles, aucune ne pouvant expliquer la totalité des cas observés :

a - Théorie canaliculaire : l'extravasation dans le parenchyme glandulaire du suc pancréatique actif est la conséquence soit d'un reflux duodénal ou biliaire activant, soit plutôt d'une hypertension canaliculaire brutale, entraînant une perméation canaliculaire ou acineuse du suc pancréatique.

b - Théorie infectieuse : le processus répond à l'extension à la glande pancréatique d'une infection de voisinage, biliaire ou gastrique, ou d'une infection générale. Cette théorie ne peut expliquer que certaines réactions inflammatoires banales de la glande, n'allant en règle, pas jusqu'à la nécrose.

c - Théorie neuro-végétative : les pancréatites aiguës succèdent à un orage vasculaire fonctionnel intéressant le système vasculaire pancréatique. Par anoxie, les cellules glandulaires ne nécrosent, permettant peu à peu aux sucs pancréatiques de faire irruption hors du système canaliculaire ; trypsine, lipase et amylase agissent alors directement sur les éléments cellulaires constitutifs du pancréas.

En fait, il est habituellement impossible de préciser la cause déclenchante du drame pancréatique en se basant sur la seule clinique et biologie.

La pathogénie de la pancréatite aiguë semble se dérouler en général suivant un plan déterminé et bien qu'il n'ait pas été possible, jusqu'à présent, d'identifier de la trypsine active dans les tissus au cours de la pancréatite aiguë, on a décelé des signes indirects témoignant du rôle de la trypsine, même si cette influence est de courte durée et ne se manifeste que pendant peu de temps (GESZTESI). Il n'a pas été possible d'élucider jusqu'à présent, si la trypsine est à l'origine du mécanisme de déclenchement ou si elle le catalyse en étant, par la-même, complètement consommée (DOERR, DIEZEL, GRÖZINGER).

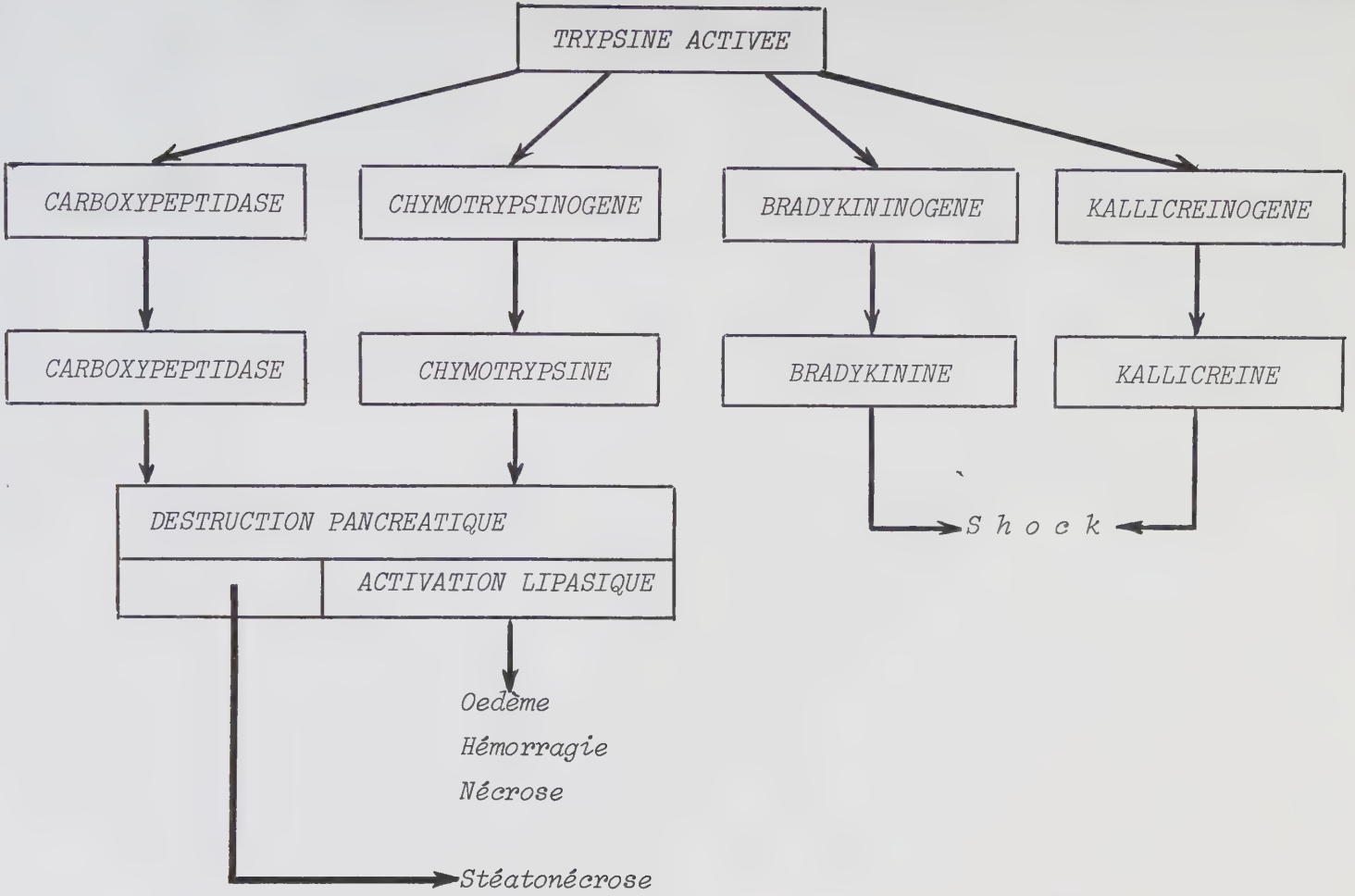
Le développement d'une pancréatite lipolytique ou protéolytique dépend de la prédominance de lipase ou de trypsine (GRÖZINGER). La phospholipase A et la carboxypeptidase B semblent intervenir aussi dans la phase déclenchante de la maladie.

En outre, dans la pancréatite aiguë, la lipase et l'alpha-amylase parviennent dans la circulation en quantités mesurables par l'intermédiaire des capillaires post-insulaires et des voies lymphatiques. La trypsine, toutefois, n'a pu être identifiée dans le sang en raison de sa fixation sur certains inhibiteurs endogènes. La libération de la Kallicreïne pancréatique entraîne, par

l'intermédiaire des Kinases, une activation de Kinines à partir de kininogènes. On attribue aux kinines une activité vaso-dilatatrice, une augmentation de la perméabilité ainsi qu'un effet algique. Du fait de leur action vasculaire, les kinines exerceraient un effet nocif sur la régulation de la tension artérielle et entretiendraient l'état de choc.

Le passage massif des enzymes protéolytiques hors du pancréas amorce le cycle d'auto-destruction pancréatique.

Le tableau ci-dessous, emprunté à WERLE, schématise ces processus :


TRYPSINE ACTIVEE
CARBOXYPEPTIDASE
CHYMOTRYPSINOGENE
BRADYKININOGENE
KALLICREINOGENE
CARBOXYPEPTIDASE
CHYMOTRYPSINE
BRADYKININE
KALLICREINE
DESTRUCTION PANCREATIQUE
ACTIVATION LIPASIQUE
S h o c k
Oedème
Hémorragie
Nécrose
Stéatonécrose

Pour certains auteurs (BORIES - AZEAU), l'importance de l'activation lipasique est primordiale. Le tissu nécrotique semblable à de l'étoupe que l'on trouve parfois dans la loge pancréatique, est en réalité du tissu graisseux nécrosé.

d - Données pathogéniques récentes.

Malgré les nombreux travaux et recherches sur la pathogénie des pancréatites aiguës, celle-ci n'est pas encore établie de façon définitive.

Cependant, la chute tensionnelle et le choc qui accompagnent l'atteinte pancréatique, la présence de caillots dans les capillaires et les petits vaisseaux observées lors des vérifications nécropsiques, la relation qui existe entre infarctus du myocarde et lésions du pancréas (LEVY), suggèrent le rôle que pourrait jouer une coagulation intra-vasculaire locale ou générale, primitive ou induite par le choc, dans la pathogénie de cette affection.

A l'appui de cette théorie de coagulation intra-vasculaire dans la pathogénie de la pancréatite aiguë, nous pouvons citer les travaux de VAIREL qui a pu démontrer par une méthode immunologique la présence de trypsine dans le sang circulant de 36 malades atteints de pancréatite aiguë hémorragique vérifiée chirurgicalement alors que 98 témoins chirurgicaux non pancréatiques ne présentaient pas cette particularité.

Or, RABY et ses collaborateurs ont démontré in vivo et in vitro l'extraordinaire pouvoir procoagulant de la trypsine, même à l'état de traces dans le plasma (0, 5 microgramme par ml de plasma).

En conclusion : ces nouvelles données pathogéniques de la pancréatite aiguë nous font entrevoir de nouvelles possibilités thérapeutiques de cette redoutable affection : héparinothérapie, thrombolytiques ...

3° - LA TOXEMIE ENZYMATIQUE

Pour A. BERNARD qui consacra dans ses travaux sur les pancréatites aiguës une très large place à l'étude de la toxicité des enzymes au cours de la maladie, les quatre arguments qui plaident en faveur de cette théorie sont les suivants :

1 - La présence des enzymes dans le sang : les taux d'amylase, de lipase et vraisemblablement de trypsine s'accroissent dans la circulation générale et peuvent entraîner des lésions analogues à celles réalisées au niveau du pancréas au cours des pancréatites aiguës étant donné le pouvoir protéolytique de ces enzymes.

2 - L'extrême diffusion des lésions à tous les tissus et viscères : au cours des pancréatites aiguës, des manifestations pathologiques diverses peuvent s'observer par atteinte d'organes tels que le rein (oligurie, albuminurie, leucocyturie ...), le cerveau (troubles psychiques), le foie (léger sub-ictère sans l'existence d'obstacle sur les voies biliaires), le poumon (poussée d'œdème aigu du poumon avec parfois des crachats hémoptoïques, aspect feuilleté des bases pulmonaires à la radiographie), la moelle osseuse, les séreuses (plèvre, péricarde) ...

3 - L'identité complète des lésions dans le pancréas et dans les viscères où on les rencontre : les différentes lésions anatomo-pathologiques de la pancréatite aiguë : œdème, hémorragie, nécrose, cytostéatonécrose, peuvent se retrouver simultanément ou isolément dans les différents organes ou tissus

mentionnés plus haut.

4 - Le voisinage immédiat des lésions et des vaisseaux : les lésions nécrotico-hémorragiques et de cytostéatonécrose observées à distance du pancréas, affectant une topographie péri-vasculaire.

La constatation de ces arguments cliniques, biologiques et histologiques pouvait faire dire à A. BERNARD qu' " à la diffusion enzymatique correspondait une diffusion lésionnelle " et la théorie de la " toxémie enzymatique " expliquerait ces lésions à distance. Cette théorie généralement admise a cependant fait l'objet de critiques sérieuses, en particulier de la part de J. F. GRENIER et ses collaborateurs (Strasbourg) qui, après une étude expérimentale portant sur 170 chiens et une analyse de 37 observations cliniques de pancréatites aiguës, ont repris, point par point, les arguments d'A. BERNARD et pour eux :

a - La présence des enzymes dans le sang n'est pas synonyme de toxémie. L'hyperdiastasémie au cours d'une pancréatite aiguë n'est qu'un élément de mauvais pronostic, une amylasémie normale va souvent de pair avec une évolution grave de la pancréatite aiguë et il existe des hyperamylasémies en dehors des pancréatites aiguës (cholécystite aiguë, occlusion intestinale, ..) qui ne s'accompagnent pas de troubles attribués à la toxémie enzymatique.

Par ailleurs, les auteurs ont montré qu'au cours des pancréatites aiguës expérimentales, les taux de diastases étaient inversement proportionnels à la gravité de l'affection.

b - L'extrême diffusion des lésions à tous les tissus et viscères ne signifie pas que cette diffusion se fait par voie sanguine. Les auteurs ayant dosé les enzymes dans le sang, le canal thoracique, la plèvre et le péricarde avaient constaté des taux identiques et sans nier

l'existence d'une diffusion des diastases dans la circulations générale, ils pensent que la voie lymphatique est aussi une voie de diffusion enzymatique dans l'organisme.

Les lésions rénales et hépatiques observées au cours des pancréatites aiguës, n'ont rien de spécifique puisqu'on les observe aussi bien au cours de l'évolution des brûlures, des toxi-infections et du crush-syndrome. Les troubles psychiques seraient dûs en particulier à l'anoxie.

c - Le troisième argument invoqué par A. BERNARD, et qui réside dans la constatation des lésions nécrotico-hémorragiques et de cytostéato-nécrose au voisinage des vaisseaux, n'est pas corroboré par les travaux de PERRY d'après lesquels les lésions observées à distance du pancréas se trouveraient situées sur le trajet même des lymphatiques et la proximité des vaisseaux sanguins et lymphatiques pouvait induire en erreur, et faire croire à tort à une éclosion des lésions à partir des vaisseaux sanguins.

d - Le dernier argument contre la théorie de la toxémie enzymatique est représenté par l'anti-enzymothérapie et son efficacité incertaine dans le traitement des pancréatites aiguës. Si au cours de la maladie, il apparaissait réellement une toxémie de nature enzymatique, les anti-trypsiques permettraient d'agir efficacement.

La conclusion de GRENIER est que la gravité des pancréatites aiguës semble être liée à l'action locale des enzymes libérés dans la région pancréatique et à l'action d'une toxémie qui ne serait pas de nature enzymatique. Les enzymes libérés dans le torrent circulatoire ne semblent pas particulièrement dangereux, l'injection de suc pancréatique dans l'artère rénale ou l'artère hépatique n'altère ni le rein ni le foie. Il n'en

est pas de même des enzymes épanchés dans la région rétro-péritonéale riche en plexus nerveux. L'irritation des filets sympathiques péri-vasculaires rétro-péritonéaux engendre un état de choc et provoque des lésions rénales ou hépatiques analogues à celles que l'on rencontre au cours des pancréatites aiguës, lésions rencontrées aussi dans les brûlures, les toxi-infections et le crush-syndrome.

Ces conclusions expliquent l'utilité du drainage chirurgical de la région rétro-pancréatique.

*

CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES PANCREATITES AIGUES

Sous le terme de pancréatites aiguës, on groupe des lésions pancréatiques très différentes sur le plan anatomique : leur dénominateur commun est une " auto-destruction " plus ou moins importante de la glande et l'intervention chirurgicale exploratrice, pratiquée lors d'un syndrome abdominal aigu, nous met, schématiquement, en présence de deux sortes de pancréatites aiguës :

- les pancréatites aiguës œdémateuses,
- les pancréatites aiguës hémorragiques et nécrotiques.

A/ Les lésions microscopiques que l'on observe sont de 4 sortes :

a - L'œdème qui se traduit par une extravasation séreuse ou séro-hématique dans le parenchyme glandulaire.

b - L'hémorragie qui peut aller de la congestion intense à l'hématome total de la loge pancréatique. Elle peut être localisée à la glande, voire à une portion de glande, ou généralisée. Selon les cas, elle sera parcellaire, se détachant sur un fond d'œdème sous forme de

petits raptus ou de foyers apoplectiques, ou diffuse, remplaçant la glande par un magma rouge violacé, bridé par les mésos. Au milieu des globules rouges apparaissent plus ou moins autolysés des débris d'acini ou de cellules nécrotiques, vacuolisées ou en dégénérescence homogène avec pycnose nucléaire.

c - La nécrose accompagne l'hémorragie ou détruit des territoires voisins ; elle donne à la glande cet aspect bigarré où se succèdent des zones rougeâtres et blanchâtres, ces dernières étant d'ailleurs striées de sang.

d - La cytostéatonécrose ou nécrose du tissu adipeux qui se présente sous forme de petites tâches de couleur jaune clair, opaques, parfois cernées par un liseré hémorragique, aspect que l'on désigne classiquement sous l'appellation " tâches de bougie " et qui se voient au niveau du tissu graisseux entourant le pancréas et des graisses abdominales se trouvant sur le péritoine.

La cytostéatonécrose peut s'organiser, voire se calcifier, se trouvant alors à l'origine de quelques unes des images de calcifications des pancréatites chroniques mais le plus souvent la cytostéatonécrose disparaît sans séquelles.

La distinction entre pancréatite aiguë œdémateuse et pancréatite aiguë hémorragique et nécrotique n'est que théorique et suivant la prédominance de l'une ou l'autre des quatre lésions décrites, nous pourrons avoir :

- des formes à prédominance œdémateuse, ce qui n'exclut pas la possibilité d'hémorragie localisée ;
- des formes à prédominance hémorragique ;
- des formes nécrotico-hémorragiques.

B/ Toutes ces lésions rencontrées, traduisent des stades anatomiques évolutifs de l'affection et il est aujourd'hui admis par la majorité qu'une pancréatite œdémateuse au début, peut évoluer par la suite vers une forme hémorragique ou nécrotico-hémorragique avec ou sans suppuration secondaire, d'où la grande difficulté de diagnostic de la forme anatomique exacte de l'affection, même à l'intervention ; car macroscopiquement on ne pourra pas juger si une pancréatite apparemment œdémateuse, ne présente pas des zones hémorragiques ou nécrotiques et si elle en présente, juger de leur localisation, d'où la solution logique de proposer la biopsie pancréatique en cours d'intervention. Mais cet acte serait fait pratiquement à l'aveugle, pouvant passer à côté du foyer de nécrose dont il ne montrerait d'ailleurs pas l'étendue. Il ne serait pas non plus sans danger si l'on pense au risque d'hémorragie et de surinfection.

L'intérêt de la biopsie pour le diagnostic de la forme anatomo-pathologique des pancréatites aiguës semble donc très illusoire.

*

DIAGNOSTIC DES PANCREATITES AIGUES

A/ CLINIQUE

Le diagnostic clinique de la pancréatite aiguë est malaisé. La différenciation avec d'autres affections abdominales à symptomatologie semblable est loin d'être simple : occlusion intestinale, cholécystite aiguë, perforations digestives, infarctus iléo-mésentérique. L'infarctus du myocarde lui-même peut poser un problème diagnostique difficile.

La pancréatite aiguë se présente classiquement comme un drame explosif, caractérisé par :

1° - La douleur atroce et brutale, en " coup de poignard ", au niveau du creux épigastrique. Ses irradiations sont diverses et la durée de la crise est variable.

2° - Le collapsus cardio-vasculaire dans lequel l'effondrement tensionnel n'est pas toujours initial. D'après un bilan de SILER et WULSIN, ce collapsus est à l'origine de 49 % des décès au cours des pancréatites aiguës, par oligurie ou anurie.

En plus de ces deux signes, le malade présente le plus souvent :

- un arrêt des matières et des gaz,
- un ballonnement de l'abdomen,
- des vomissements.

Tous ces éléments sont variables et peuvent se voir dans d'autres syndromes abdominaux, aussi la clinique seule ne nous permet pas de porter un diagnostic de certitude.

B/ LES EXAMENS PARACLINIQUES :

1° - La Radiologie - Aucune image radiologique n'est caractéristique de la pancréatite aiguë, mais de nombreux aspects peuvent être évocateurs : la radiographie de l'abdomen sans préparation montre l'absence de pneumo-péritoine, ceci est un élément négatif de très haute importance qui écarte les perforations digestives. Cette radiographie peut nous montrer :

- sur le jéjunum : une dilatation segmentaire haute représentant l' " anse sentinelle "; un abaissement de l'angle duodéno-jéjunal; l'existence d'une clarté anormale du duodénum ou des premières anses grêles;

- sur l'aire pancréatique : une visibilité spontanée par augmentation de la densité de la glande formant une ombre prévertébrale contrastant avec l'hyperclarté de l'estomac et du colon transverse (EHRMANN, BAZY et DENOIX);

- sur le colon : une distension du colon transverse (signe de Gobiet) qui peut simuler un pneumo-péritoine;

- sur le tractus biliaire : possibilité de calculs visibles;

- sur le thorax : l'aspect feuilleté des culs-de-sacs pleuraux, signalé par HULTEN, répond soit à une atteinte parenchymateuse (atelectasie, infarctus), soit à une

atteinte pleurale ; l'existence d'un épanchement pleural gauche peut d'ailleurs souvent être vérifié par ponction et apporte alors un élément de grande valeur diagnostique.

Certaines techniques spéciales apporteraient des renseignements plus précis mais elles sont en général inutilisables en raison de l'état du malade et du caractère urgent de la maladie :

2° - La Stratigraphie axiale montre un élargissement de l'ombre pancréatique.

3° - La Scintigraphie pancréatique - pratiquée les premières heures d'une pancréatite aiguë, montre une absence complète de fixation de la séléno-méthionine au niveau du pancréas. Le lobe gauche du foie a quelquefois tendance à masquer la portion corporéo-caudale du pancréas ; dans ce cas, il faut compléter l'examen par une scintigraphie hépatique à l'or 198 colloïdal, dont la fixation est essentiellement kupférienne. La superposition des deux clichés permet alors par un simple jeu de soustraction mentale, de dégager l'image pancréatique.

C/ LES EXAMENS BIOLOGIQUES.

1° - La numération et la formule sanguine peuvent montrer une hyperleucocytose à 15 ou 20. 000, avec polynucléose : cela n'a pas de valeur spécifique ; de même l'existence d'une hémoconcentration.

Les éléments les plus importants du diagnostic sont fournis, en fait, par les dosages enzymatiques.

2° - Le dosage de l'amylasémie et de l'amylasurie. Nous résumons sur le tableau suivant les valeurs normales de l'amylasémie et de l'amylasurie, suivant les techniques et unités de dosage :

TECHNIQUE	AMYLASEMIE	AMYLASURIE
SOMOGYI	40 - 120 U.S.	20 - 200
VINCENT-SEGONZAC	4 - 11 U. V. S.	
WOLGEMUTH	4 - 32 U.W.	16 - 32
PAGET - DELAISSE	50 - 160 U. P. D.	400 - 500

Dans le cours de la pancréatite aiguë, l'hyperamylasémie apparaît vers la 2ème heure, atteint un taux maximum à la 24ème heure et tombe vite. Elle peut faire défaut quand une nécrose foudroyante de la glande annihile la production d'enzyme.

L'hyperamylasurie s'observe plus tardivement et baisse plus lentement. Une oligurie peut évidemment fausser les résultats.

L'hyperamylasémie et l'hyperamylasurie peuvent s'observer dans d'autres syndromes aigus de l'abdomen mais cependant, leur taux reste en général plus modéré.

3° - Les dosages de Lipase - L'activité lipasique du pancréas porte essentiellement sur l'hydrolyse des tri - di et monoglycérides.

La lipase sérique semble plus spécifique de l'atteinte pancréatique que l'amylase et l'on conçoit l'intérêt d'un tel dosage dans les affections pancréatiques.

TICKTIN, BERK et TIETZ qui ont étudié les variations de la lipasémie dans les pancréatites aiguës ont conclu à une bonne spécificité de ce dosage.

FABIANI et collaborateurs ont effectué des dosages couplés de lipase et d'élastase chez des sujets :

- témoins, indemnes de toute affection pancréatique,
- malades présentant une pancréatite aiguë nécrotico-hémorragique,
- malades présentant une pancréatite aiguë oedémateuse,
- malades présentant une pancréatite chronique,
- malades présentant un cancer du pancréas.

Chez tous ces malades, le diagnostic a été vérifié par laparotomie et par histologie.

Voyons maintenant les résultats obtenus pour la lipase :

	Témoins	Cancer du pancréas	PANH	PAO	Pancréat. chroniques
Nombre de dosages	17	5	12	22	36
Moyenne de la lipasémie (1)	1,24	1,56	5,65	2,11	1,26

(1) Valeur de la Lipasémie en unités Cherry-Grandall.

En conclusion, les variations de lipasémie ne semblent pas posséder de valeur diagnostique dans les pancréatites chroniques et dans les cancers du pancréas. En revanche, elles devraient permettre de reconnaître une pancréatite aiguë et même dans une certaine mesure, de distinger entre une pancréatite aiguë nécrotico-hémorragique et une pancréatite aiguë œdémateuse. Ceci viendrait à l'appui de théories qui donnent à la lipase un rôle important dans la nécrose des pancréatites aiguës.

4° - Le dosage de l'élastase - L'élastase est un enzyme protéolytique secrété par le pancréas qui ne s'attaque qu'à l'élastine, constituant fibreux insoluble du tissu conjonctif.

L'activité élastique du sérum est généralement nulle, en raison de la présence d'inhibiteurs ; inhibiteurs interdisant tout dosage direct de l'enzyme.

FABIANI et collaborateurs utilisent la technique de dosage des inhibiteurs : ils commencent par déterminer l'activité d'une certaine quantité d'élastase, puis ajoutent au système élastase - élastine des quantités décroissantes de sérum : 0, 1 - 0, 05 - 0, 025 ml et évaluent ensuite l'activité de l'élastase mise en jeu. Dans les conditions de la technique, une dose de 0, 1 ml de sérum sanguin possède, presque toujours, un certain pouvoir inhibiteur dont sont également pourvues les doses de 0, 05 et 0, 025 ml.

Le dosage a été effectué, comme pour la lipase, chez des sujets témoins et des malades présentant soit un cancer du pancréas, soit une pancréatite aiguë nécrotico-hémorragique, soit une pancréatite œdémateuse, soit enfin une pancréatite chronique.

Voyons à présent, les différents résultats de dosages pour les différentes dilutions du sérum.

		Témoins	Cancers pancréas	PANH	PAO	Pancréat. chroniques
NOMBRE DES DOSAGES		24	5	13	24	43
MOYENNE DU POUVOIR D'INHIBITION EN %	Dilution 0,1	54	60,6	71	59,9	55,9
	Dilution 0,05	29,6	30,6	51,31	38,25	33,4
	Dilution 0,025	15,75	16,1	25,9	20,8	16,1

Pour la dilution de 0, 1 on constate que les pouvoirs d'inhibition dans la série témoin, les cancers du pancréas et les pancréatites chroniques sont sensiblement équivalents, alors que dans le PANH ce pouvoir est de 71 % et dans la PAO, il est de 59, 9 %, donc la différence est significative.

De même, pour la dilution de 0, 05, la différence entre les témoins, les cancers du pancréas et les pancréatites chroniques d'une part, les PANH et les PAO de l'autre, est significative.

Pour la dilution de 0, 025, les résultats pour les différentes catégories de malades sont plus homogènes et cette dilution pourrait donc, en pratique, être abandonnée et le protocole de dosage sera limité à l'étude des dilutions de 0, 1 et 0, 05.

5° - Le dosage de la Trypsine - Le précurseur inactif de la trypsine est le trypsinogène qui est transformé en trypsine par l'entérokinase. Les inhibiteurs sériques de la trypsine qui seraient au nombre de deux, leur concentration dans le sérum augmente considérablement dans les cas de pancréatites aiguës gênant ainsi le dosage directe de la trypsine.

Ce dosage pose toujours des problèmes difficiles tant en ce qui concerne le dosage dans le liquide duodénal que dans le sérum. La technique la plus couramment admise est celle qui consiste à libérer la bêta-naphtylamine à partir du B. A. E. E. (N/benzoyl - a - arginine - b - naphtylamine) en présence du liquide contenant la trypsine.

Cette technique n'est pas absolument spécifique car il existe spécialement dans le liquide duodénal des substances comme des kinines capables d'hydrolyser le B. A. E. E.

En résumé, le dosage de la trypsine et surtout de la lipase, serait d'un très grand intérêt. Il s'agit malheureusement de techniques difficiles qui ne sont pas encore d'une application pratique et seuls les dosages de l'amylase sont couramment utilisés.

Deux autres tests biologiques peuvent apporter une précision diagnostique : le dosage du calcium sérique, l'étude des modifications du métabolisme hydrocarboné.

6° - Le dosage du calcium sérique - La diminution du taux de calcium sérique a été signalée par EDMONSON et BERNE en 1944. Elle apparaît vers le 3ème jour et peut durer jusqu'au 15ème jour. Elle atteint en moyenne des chiffres de 80 à 90 mg par litre.

L'association hypocalcémie-hyperamylasémie serait pour LILJEKVIST, à peu près pathognomonique de la pancréatite aiguë.

7° - Les modifications du métabolisme hydrocarboné peuvent se voir. BROCQ rapportait l'existence d'une glycosurie dans 28 cas sur 80. Celle-ci ne fait que traduire l'hyperglycémie qui atteint souvent des taux supérieurs à 2 grammes.

D/ La ponction abdominale peut apporter un argument d'appoint au diagnostic par l'examen du liquide d'épanchement intra-péritonéal (VILLAFANE, KEITH, ZOLLINGER et MAC CLERRY). Faite avec précaution, en position demi-assise, à 5 cm au-dessous de l'ombilic, elle s'avère positive dans un grand nombre de cas et permet la recherche de l'amylase dans le liquide recueilli. On exige des chiffres doubles de ceux de l'amylase urinaire.

En conclusion, le diagnostic clinique des pancréatites aiguës s'avère très difficile. Les examens biologiques peuvent nous aider à une meilleure approche, mais aucun signe clinique, radiologique ou biologique n'étant pathognomonique, il est seulement possible d'arriver à une probabilité suffisante pour mettre en œuvre une thérapeutique énergique toujours urgente.

Surtout, il n'y a aucune corrélation entre l'intensité des signes, ni même les taux d'amylasémie et la gravité de la maladie. Seule l'exploration chirurgicale, et encore avec certaines restrictions que nous avons vues, permet de dire grossièrement si l'on se trouve en présence d'une forme œdémateuse ou d'une forme nécrotico-hémorragique.

*

TRAITEMENT DES PANCREATITES AIGUES

I - TRAITEMENT MEDICAL CLASSIQUE.

Un malade suspecté de pancréatite aiguë est un malade grave qui a besoin des conditions de confort, de calme et de surveillance particulières. Il ne peut être traité et surveillé qu'en milieu hospitalier.

Voici d'abord les objectifs du traitement médical qui, en principe, est le premier à mettre en œuvre :

1° - Calmer la douleur - C'est un geste impérieux étant donné son intensité. La morphine est à proscrire puisqu'elle provoque des spasmes du sphincter d'Oddi. Par contre, le Dolosal * ne possède pas d'effet spasmogène et constitue l'analgésique de choix. On peut en faire 100 mg toutes les 4 heures jusqu'à sédation des douleurs. Le Palfium* I. M. , l'Avafortan* I. M. ou I.V. peuvent être employés aussi (BARBIER).

La procaïne continue, dans cet arsenal thérapeutique de la douleur, à jouer un rôle de choix. Non seulement elle a un rôle anti-algique, mais elle est susceptible d'agir efficacement sur le syndrome général de la pancréatite aiguë hémorragique ; elle diminue le volume des sécrétions pancréatiques, fréquemment augmenté par l'irritation splanchnique.

2° - Freiner la sécrétion pancréatique.

a - la diète absolue, qui n'exclut pas les soins de bouche (lavages, désinfection).

b - l'aspiration gastro-duodénale :

- elle vide l'estomac et le duodénum de la sécrétion acide qui, par voie réflexe, déclenche la sécrétion pancréatique ;

- mais en plus de cette action à visée pathogénique, elle a un rôle plus simple mais de valeur certaine en supprimant la distension de l'estomac, du duodénum et des premières anses grêles due aux liquides et aux gaz qu'ils contiennent. Cette action, purement mécanique, diminue le météorisme et atténue l'angoisse.

Comme il est de règle, aspiration contrôlée : efficacité, évaluation précise de la quantité des liquides retirés qui, ajoutée aux autres pertes liquidiennes(diurèse, pertes insensibles) permettra d'établir une bonne rééquilibration;

c - la mise au repos du pancréas : la durée de la suppression de tout apport alimentaire et liquidien dépend de l'évolution de la maladie. Une suppression alimentaire de 4 à 5 jours et une suppression liquidienne de 2 à 3 jours sont suffisantes dans la majorité des cas.

Pendant cette période, l'apport liquidien et électrolytique s'effectue par voie parentérale.

La stimulation du pancréas par l'écoulement dans le duodénum du suc gastrique acide est déjà empêchée, nous l'avons dit, par la mise en place d'une sonde gastrique.

Le même effet peut être obtenu par de fortes doses d'anticholinergiques, d'antiacides et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. L'atropine est de presciprtion courante ; cependant on lui a reproché d'épaissir le suc pancréatique et donc de faciliter la stase.

Certains lui préfèrent la Priamide* dont les vertus anti-cholinergiques et antisécrétoires ont été démontrées par SARLES. Il faut en faire 3 injections intra-musculaires par 24 heures.

Récemment, on a aussi préconisé l'emploi de la sérotonine à faible dose (0,2 mg/kg).

3° - Lutter contre le choc - Le traitement de choc est l'une des mesures les plus importantes. D'après un bilan de SILER et WULSIN, le collapsus vasculaire est à l'origine de 49 % des décès au cours des pancréatites aiguës.

L'oligurie et l'anurie sont susceptibles d'être une conséquence du choc ; des substances néphrotoxiques libérées à partir des nécroses pancréatiques lèsent non seulement le rein mais également le myocarde et le parenchyme hépatique (TSUKIYAMA), d'où la nécessité d'une surveillance biologique minutieuse : azotémie, électrocardiogramme, fonctions hépatiques...

Les tonicardiaques, l'oxygène continu sont d'utiles adjuvants chez les malades choqués ou ceux qui sont dyspnéïques, cyanosés. De même, il faut assurer d'urgence un remplissage vasculaire correct par l'utilisation de plasma ou de ses succédanés.

Les substances adrénergiques alpha (Levophed*) qui risquent d'aggraver l'ischémie des reins, du foie et du pancréas sont à proscrire ; à la rigueur, on pourra utiliser les bêta stimulants (Isuprel*) dans les collapsus gravissimes à la dose de 0,2 à 0,4 mg/24 h en perfusion continue.

4° - La rééquilibration humorale - Celle-ci s'impose du fait de la diète, du fait de l'aspiration gastro-duodénale. Elle permet de corriger les perturbations humorales (Na, Cl, K) dont on suivra les variations au fil des jours, en répétant les ionogrammes.

Le sérum glucosé isotonique, le sérum salé isotonique, le sérum bicarbonaté en cas d'acidose métabolique, seront administrés en perfusion veineuse en tenant compte des pertes liquidiennes dues à l'aspiration gastrique, à la diurèse, aux pertes insensibles. En général, 2 à 3 litres de liquide seront nécessaires par 24 h avec adjonction d'électrolytes à la demande. Par contre, il est inutile, voire dangereux, d'essayer de réduire l'hyperglycémie éventuelle, car la fonction pancréatique est très instable au cours de la maladie.

On luttera aussi contre l'anémie par des transfusions sanguines et des perfusions de sérum-albumine ainsi que de Dextran* ou de Mannitol* qui facilitent la diurèse.

Dans les premiers jours, il faut être très prudent dans l'administration de potassium, surtout s'il existe une oligurie nette et différer l'utilisation du calcium jusqu'au 2ème jour, car dans les premières heures, il risque de favoriser l'autocatalyse du trypsinogène.

5° - La lutte contre l'infection - Il faut utiliser des antibiotiques à large spectre. BARBIER conseille le Totapen* à 2 g/24 heures ; le Keflin* à 4 g/24 heures, la Gentaline* 120 mg/24 heures.

Certains auteurs conseillent la Tétracycline qui exercerait une action inhibitrice sur l'activité de la lipase en plus de ses propriétés antibiotiques.

6° - La corticothérapie - Les corticoïdes ne peuvent agir sur l'auto-destruction du pancréas, ni sur sa cause, mais ils ont un excellent effet anti-choc et anti-inflammatoire. On utilisera l'hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 150 à 200 mg par jour. Cependant, il faudra s'arrêter vers le 3ème jour, car ils peuvent alors avoir une influence néfaste en favorisant l'infection et la dissémination du foyer dont ils semblent empêcher l'enkystement.

Bien entendu, l'utilisation des corticoïdes suppose un diagnostic exact en cas d'occlusion ou de perforation d'ulcère atypique : ils seraient alors absolument catastrophiques.

II - LES INHIBITEURS D'ENZYMES.

A - Nous allons commencer par faire des rappels pharmacodynamiques et physiopathologiques concernant les enzymes protéolytiques ou protéases :

Les enzymes protéolytiques, par leur puissance considérable de destruction des protéines jouent, certes, à l'état physiologique un rôle de premier plan dans la chimie biologique des êtres vivants, mais jouissent aussi, lorsqu'ils débordent les phénomènes naturels de désense, d'un important pouvoir dévastateur.

Pour ces enzymes protéolytiques qui, à l'état physiologique, sont élaborés par le pancréas et par d'autres organes en proferments inactifs : trypsinogène, chymotrypsinogène, kallicréïnogène, bradykininogène .., l'entérokinase intestinale - classée elle-même dans le groupe des protéases (POLONOWSKI) - joue un rôle d'activateur. De même, le trypsinogène, une fois activé en trypsine active, joue le rôle d'autocatalyseur dans la transformation des proferments protéolytiques inactifs en principes actifs.

Ces principes actifs existent normalement dans le sang et le pancréas, mais leurs effets sont neutralisés par la présence physiologique d'un inhibiteur de la trypsine, efficace à des doses infimes.

Au cours de la pancréatite aiguë, le passage massif des enzymes protéolytiques hors du pancréas et dans le sang rompt cet équilibre et amorce le cycle d'autodestruction pancréatique.

Le but thérapeutique recherché était donc d'empêcher l'activation des enzymes protéolytiques, de neutraliser les enzymes activés et d'empêcher leur diffusion par des anti-dotes.

B - Les anti-enzymes - En 1901, ACHALME avait essayé d'immuniser l'organisme contre la trypsine par des injections d'autolysat de pancréas.

On doit la découverte des anti-enzymes aux travaux de LANDSTEINER, KUNITZ et NORTHROP, et aux recherches de FREY qui a introduit pour la première fois les inhibiteurs de protéases dans le traitement des pancréatites aiguës en 1953.

On connaît actuellement un grand nombre d'anti-enzymes d'origine animale ou végétale, mais on en utilise seulement deux :

a - l'inhibiteur de FREY et WERLE :

ZYMOFREN (France, 9921. R. P.)
TRASYLOL (Allemagne),

obtenu à partir de la parotide de bœuf, polypeptide basique, de poids moléculaire de 6. 500 environ constitué de 16 acides aminés disposés en une chaîne non ramifiée de 58 membres, dont certains sont reliés entre eux par des ponts di-sulfure (ANDERER).

Le ZYMOFREN se présente en ampoules dosées à 5. 000 unités anti-kallicréiques, ampoules de 5 ml.

b - l'inhibiteur de KUNITZ et NORTHROP :

C'est le C Y 66 ou INIPROL. Extrait du pancréas, c'est un polypeptide de poids moléculaire voisin de 6. 000 ; se présente en ampoules de 5 ml dosées à 1. 000. 000 d'unités inhibitrices de protéinases.

10. 000 unités anti-kallicréïques (TRASYLOL - ZYMOFREN) équivalent à :
1. 000. 000 d'unités anti-protéases de l'inhibiteur de KUNITZ.

MECANISME D'ACTION DES ANTI-ENZYMES.

Les hypothèses concernant le mécanisme exact de cet antagonisme biologique sont diverses, mettant en jeu :

- soit une inhibition par neutralisation. L'union de l'enzyme et de l'anti-enzyme donne naissance à un complexe dépourvu de pouvoir enzymatique ;

- soit une inhibition par compétition. Il y a rupture d'un équilibre de force, au profit de l'anti-enzyme. L'action de l'enzyme se trouve compensée, coiffée par celle de l'inhibiteur ;

- soit une activation ou un renforcement de l'inhibiteur naturel plasmatique ou pancréatique.

Il est aussi possible que ces trois mécanismes jouent de concert. Deux faits paraissent cependant acquis :

1° - l'anti-enzyme ne semble pas détruire l'enzyme,
2° - l'anti-enzyme n'intervient pas sur la sécrétion pancréatique, il ne la diminue pas.

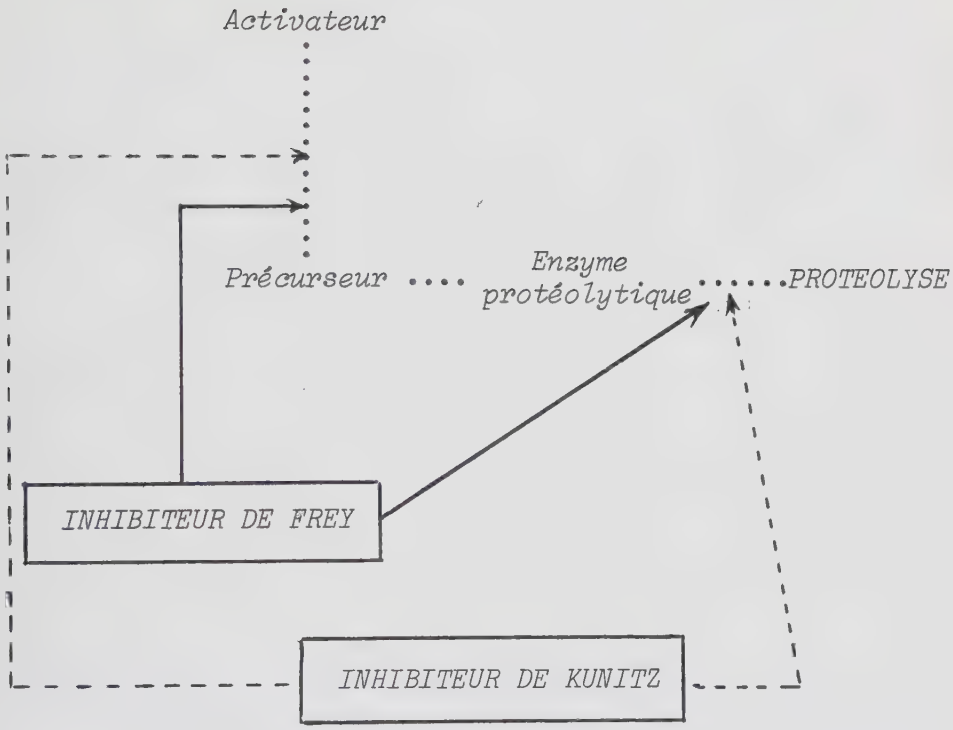
D'après le tableau ci-après, nous voyons que les deux sortes d'anti-enzymes ont à peu près le même effet, sauf en ce qui concerne l'action anti-kallicréïque qui est nulle pour l'Iniprol.

Ces anti-enzymes sont surtout anti-trypsiques et n'ont aucune action sur la lipase, l'élastase et la coagulation.

COMPARAISON DE L'ACTION

DES DIVERS INHIBITEURS D'ENZYMES

	Trasylol-Zymofren	Iniprol
Action anti-trypsine	+ + +	+ + +
Action anti-plasmine	+ + +	+ + +
Action anti-chymotrypsine	+ +	+ +
Action anti-kallicreïne	0	0
Action anti-coagulante	+ + +	0
Action sur la β-amylase	+ +	0
Action sur la Lipase	0	0
Action sur l'Elastase	0	0



MODE D'ACTIVATION ET D'UTILISATION

L'activité de l'anti-enzyme étant de brève durée en raison de sa rapidité d'élimination, il est nécessaire de l'administrer en traitement continu par l'intermédiaire d'une perfusion (PERRIER).

GROZINGER et WANKE préconisent l'emploi d'une dose initiale de 500. 000 à 1. 000. 000 d'unités de

ZYMOFREN ou de TRASYLOL en intraveineuse lente puis installer une perfusion de la même dose par 24 h; l'évolution clinique orientera ensuite le traitement.

L'INTERET DES ANTI-ENZYMES

En avril 1964, un travail de MM. ROUX et SARRAZIN montrait que malgré les anti-enzymes, la mortalité des pancréatites aiguës hémorragiques était supérieure à 30 % avec peut-être une légère amélioration en cas d'adjonction de corticoïdes.

Depuis ce temps, le trop bel optimisme qui avait fait suite à l'apparition du Trasylol s'est cependant peu à peu défait, au moins dans l'Europe de l'Ouest et les pays anglo-saxons, car l'U. R. S. S. et les pays de l'Est qui l'ont peut-être découvert plus tardivement, lui restent encore généralement favorable.

Si on excepte une action sur la douleur indéniable mais qui ne suffirait pas à justifier leur emploi, deux faits seulement semblent certains dans l'utilisation des inhibiteurs de Trypsine :

1° - à condition de ne pas être utilisés trop précocement, ils sont inoffensifs, même aux doses actuellement préconisées, puisque NODINE et GREBERMANN, dans leur remarquable analyse de 1968, n'ont relevé que 5 complications, d'ailleurs bénignes, sur 538 cas traités avec du Trasylol;

2° - le prix de revient du traitement est extrêmement élevé. Dans ces conditions, une telle dépense est-elle justifiée ? Si la majorité des auteurs apportent le sentiment d'une action bien modeste de ces médicaments, nous n'avons pas trouvé de véritables statistiques, et très rares sont ceux qui concluent de façon formelle à l'élimination des anti-enzymes de l'arsenal thérapeutique des pancréatites aiguës. La comparaison des inhibiteurs de trypsine avec un placebo en double-aveugle apporterait la solution de ce problème.

Plusieurs travaux ont permis de conclure à l'inefficacité des anti-enzymes dans le traitement de la pancréatite aiguë dont ni l'évolution ni le pronostic n'étaient influencés par le médicament.

Malheureusement, bien que ces essais thérapeutiques aient été très sérieux, ils ne peuvent pas être pris en considération car leurs auteurs ont habituellement utilisé des doses de Trasylol que l'on peut actuellement considérer comme faibles ; le nombre de cas étudiés a nécessairement été assez modeste, mais surtout dans toutes les séries étudiées, le diagnostic a été pour la grande majorité des cas purement clinique et l'évaluation de la gravité de la maladie n'a été basée que sur les signes cliniques et les taux d'amylasémie.

Or, même s'il est possible d'étayer suffisamment des soupçons cliniques pour mettre en œuvre un traitement énergique et dirigé contre la pancréatite aiguë qu'on redoute " on ne peut jamais être sûr du diagnostic et il n'existe pas de signes caractéristiques permettant d'affirmer cliniquement qu'il s'agit d'une pancréatite œdémateuse et non hémorragique " (WEISS - 1964), et d'autre part " le dosage de l'amylasémie est sans valeur diagnostique ni pronostique " (GRENIER et coll., 1968).

D'ailleurs, si SKYRING (1965), TRAPNELL (1967), STORCK en Suède et SKINNER aux U. S. A. (1968) ont tous conclus à l'inefficacité des anti-enzymes, il n'y a pas de raison de négliger, sans cependant pouvoir leur accorder un meilleur crédit, les conclusions favorables d'expérimentation semblables faites par MOSHAL (1963) ou par BACHRACH et SCHILD (1966).

Dans l'ensemble des publications consacrées aux pancréatites aiguës, nous en avons relevé (SARRAZIN, BECUE) 107 où était rapporté un certain nombre de pancréatites avec le taux de mortalité et nous avons trouvé 3. 562 malades avec 653 morts, soit une mortalité globale

de 18, 3 %, quels que soient l'étiologie, la gravité et le traitement de la maladie.

Pour apprécier l'influence des inhibiteurs de Trypsine, il était nécessaire de comparer des cas semblables, par conséquent de séparer d'abord les pancréatites œdémateuses des pancréatites hémorragiques et nécrotiques.

D'autre part, comme le faisait remarquer PERRIER en 1966, " on pourrait objecter que l'apparition des anti-enzymes s'est faite au moment où simultanément l'anesthésie, la rééquilibration hydroélectrolytique, le traitement du choc et de l'infection ont fait un grand progrès ".

Il fallait donc également avoir la certitude que tous les malades avaient bien bénéficié non seulement d'un traitement efficace et moderne du choc et de l'infection, mais aussi de tous les moyens qui permettent de lutter contre la sécrétion des enzymes pancréatiques et leur diffusion.

De plus, avoir une certitude diagnostique et surtout une certitude de la forme anatomo-pathologique de la maladie n'a pas été sans quelques inconvénients car nous n'avons pu retenir que des cas vérifiés par une intervention chirurgicale ou par une autopsie et par conséquent, nous avons une grande majorité de pancréatites hémorragiques et nécrotiques (environ 5 contre 2 pancréatites œdémateuses) alors qu'elles sont certainement moins fréquentes dans la réalité. Mais notre but étant surtout de rechercher si les inhibiteurs de Trypsine pourraient jouer un rôle dans les formes les plus graves, ceci ne nous a pas semblé être un inconvénient.

Nous avons retenu 804 observations vérifiées, donc de diagnostic sûr, et pour lesquels nous avions des précisions thérapeutiques suffisantes.

Le résultat des traitements avec et sans anti-enzymes est résumé dans le tableau ci-après :

RESULTATS DU TRAITEMENT

	Nombre de cas	Décès	Taux de mortalité
SANS A.E.	380	119	31,3 %
AVEC A.E.	424	111	26,1 %

Cette différence dans les taux de mortalité est insuffisante pour avoir une valeur statistique. Elle correspond d'ailleurs à peu près à l'écart de la plupart des autres statistiques. Mais, il s'agit de chiffres globaux, où sont confondus les formes les plus bénignes et les plus graves. C'est seulement en les séparant avec soin que l'on peut espérer comparer utilement les deux formes de thérapeutique en cause.

Parmi ces 804 cas vérifiés, il reste seulement 623 observations assez complètes pour donner des indications sur les modalités du traitement et sur le type anatomo-pathologique de la pancréatite aiguë en cause.

RESULTATS DU TRAITEMENT

Compte tenu de la forme
anatomo-pathologique de la maladie

	SANS ANTI-ENZYMES			AVEC ANTI-ENZYMES		
	Nombre de cas	Taux de mortalité	Décès	Nombre de cas	Taux de mortalité	Décès
P.A.O.	61	5 %	3	131	3,8 %	5
PAN. H	153	67,3 %	103	278	37,7 %	105

Enfin, 427 observations décrivent en détail l'évolution de la maladie avec ses rechutes et ses complications que nous allons résumer sur le tableau suivant :

RECHUTES ET COMPLICATIONS

	SANS A.E.	AVEC A.E.
NOMBRE D'OBSERVATIONS	210	217
1°- Rechutes	23	31
2°- Complications		
. Nombre de malades ayant eu des complications	44	78
. Nombre total des complications	52	120
- nécroses du pancréas	2	25
- pseudo-kystes	6	28
- suppurations	4	11
- fistules pancréatiques	4	13
- Hémorragies digestives	6	2
- fistules digestives	-	8
- syndromes confusionnels	5	11
- phlébites	3	4
- embolies pulmonaires	-	4
- défaillances cardiaques	11	5
- insuffisances rénales	-	4
- insuffisances surrénaliennes	8	1
- hyperglycémies	1	2
- thromboses cardiaques	2	2

CONCLUSION

Comme nous le voyons, l'écart, qui est presque du simple au double, entre les taux de mortalité avec ou sans inhibiteurs d'enzymes, nous paraît suffisamment grand pour que l'on doive retenir l'utilité de ces anti-enzymes dans le traitement des pancréatites aiguës.

Bien que ces anti-enzymes n'agissent que contre la trypsine alors que la lipase peut être un des grands facteurs de la nécrose, il ne semble pas admissible de se priver de cette chance de réduire la mortalité d'une maladie aussi redoutable.

Il est hors de doute que les anti-enzymes ne peuvent rien contre la nécrose constituée et nous avons constaté qu'elle était presque toujours fatale lorsqu'elle était très étendue. C'est pourquoi l'anti-enzyme doit être donné avant que des lésions importantes se soient installées et il est inutile de continuer à le prescrire lorsque celles-ci font toute la gravité de la maladie, c'est-à-dire après la phase de choc car il ne semble pas très efficace contre ce que l'on a appelé la diffusion enzymatique.

En résumé, nous croyons que les inhibiteurs de Trypsine sont utiles dans le traitement des pancréatites aiguës. Pour qu'ils soient réellement efficaces, il faut qu'ils soient donnés précocement dans les 48 premières heures et à très hautes doses. Mais, au contraire de ce que l'on pensait autrefois, il nous semble tout à fait inutile de prolonger très longtemps cette thérapeutique ; dès le 2ème ou le 3ème jour, on peut diminuer les doses si l'on voit l'état du malade s'améliorer, le 5ème jour, on peut arrêter le traitement tout en maintenant une surveillance clinique et biologique très étroite permettant de le reprendre au moindre soupçon de rechute. Il semble bien que si, passé ce court délai, la maladie semble s'aggraver malgré le traitement médical, la recherche d'un meilleur résultat thérapeutique soit d'ordre chirurgical.

III - DONNEES THERAPEUTIQUES RECENTES (Symposium de Strasbourg).

A - Choc pancréatique et anti-enzymothérapie - Au départ d'une pancréatite aiguë, il y a, au début, des phénomènes de nécrose tissulaire dans le pancréas et secondairement dans d'autres organes, et en particulier au niveau du foie. Cette nécrose s'accompagne de libération excessive de substances du groupe des kinines et de la kallicréïne qui semblent être à l'origine des phénomènes de choc ; substances qui se déversent tant dans la circulation sanguine que dans l'épanchement intra-péritonéal qui accompagne la nécrose pancréatique.

Le déterminisme du choc dans les pancréatites aiguës (EIDELMANN) semble être sous l'influence de trois facteurs :

a - substances libérées créant des modifications vasopressives,

b - pertes plasmatiques entraînant une hypovolémie,

c - phénomènes micro-vasculaires (fibrinolyse et coagulations intra-vasculaires).

Ces trois facteurs semblent variables dans leur importance et dans le temps. Les phénomènes vasopresseurs semblent être immédiats, l'hypovolémie par perte plasmatique semble secondaire : d'où l'intérêt de l'utilisation précoce des anti-enzymes.

B - Pancréatite aiguë et coagulation intra-vasculaire disséminée (VAIREL, Paris) : L'Héparinothérapie.

Au cours de pancréatite aiguë hémorragique expérimentale chez le chien, l'auteur a observé dans le choc primitif, une accélération considérable du processus de coagulation physiologique qui a pu être retrouvé en

clinique humaine dans les rares cas où a pu être suivi le déroulement d'une pancréatite aiguë depuis son début.

L'étude expérimentale de ces phénomènes a été effectuée chez le chien qui possède une masse sanguine suffisamment importante pour permettre des prélèvements répétés ; les facteurs intervenant dans les systèmes de coagulation et de lyse sont les mêmes que chez l'homme, seul le taux de certains d'entre eux diffère.

Ces expériences ont permis de distinguer trois phases :

a - la première très brève, ne peut jamais pratiquement être vue en clinique : elle est caractérisée par l'accélération du système coagulolytique. Elle est mise en évidence par la présence d'une thrombinémie, d'une plasminémie et d'un abaissement très accentué des anti-plasmines ;

b - suit une phase qui est encore très brève, bien qu'un peu plus longue et qui est caractérisée par une hypercoagulabilité avec une hypercoagulation résiduelle. Dans ce cas, la plasminémie qui est une plasminémie résiduelle, peut encore être observée, le taux du plasminogène et des anti-plasmines est très bas;

c - la troisième phase enfin, celle devant laquelle on se trouve le plus fréquemment en clinique, est représentée par une hypocoagulabilité, l'hypercoagulation n'est plus évidente, le taux du plasminogène et des anti-plasmines est encore au-dessous de la normale.

De son côté, RABY a montré in vitro et in vivo l'extraordinaire pouvoir procoagulant de la trypsine, même à l'état de traces dans le plasma (0, 5 microgrammes par ml de plasma). Une étude analytique de l'action de la trypsine sur les différents facteurs de coagulation lui avait permis de conclure que la trypsine n'était

ni thrombinomimétique, ni un enzyme agissant directement sur la prothrombine mais que son action devait se situer surtout au niveau des facteurs V et X.

HUREAU, VAIREL et RABY étudiant, sur des échantillons de sang prélevés toutes les 30 minutes, les variations des principaux facteurs de la fonction coagulolytique au cours de la pancréatite aiguë hémorragique expérimentale chez le chien, avaient noté une diminution des substrats (prothrombine, fibrinogène) dès le temps opératoire ; le taux des facteurs IX, V, VII et X baissant régulièrement à partir de la 30° minute, tandis que le nombre des plaquettes diminue plus tardivement.

La consommation du plasminogène est de l'ordre de 80 % en moyenne et traduit l'intensité de la réaction fibrinolytique, confirmant qu'au premier temps de la pancréatite aiguë expérimentale, il se développe bien une coagulation intra-vasculaire disséminée comme le suggérait la consommation de certains facteurs de coagulation.

Quelles sont les conséquences thérapeutiques de ces constatations ?

- dans la première phase, les inhibiteurs d'enzymes ne devraient être utilisés qu'avec beaucoup de prudence car à très haute dose, ils peuvent entraîner la mort. En effet, à ce stade, la fibrinolyse réactionnelle indispensable pour éviter la mort par thrombo-embolie serait empêchée par l'utilisation d'anti-enzymes en trop grande quantité. Mais cette phase est extrêmement brève et par conséquent, n'est jamais observée en clinique.

Dans les pancréatites non hémorragiques (RABY) qui pourraient être à la pancréatite aiguë hémorragique ce que l'angor est à l'infarctus du myocarde, le malade devrait bénéficier d'un traitement héparinique contrôlé.

En revanche, dans la forme aiguë hémorragique, l'héparine n'est pas indiquée en raison de la nature du tissu infarci, mais une recharge en proactivateur et plasminogène homologues (thrombolytique physiologique) peut faciliter une reperméabilisation et réduire l'étendue des lésions irréversibles.

- la seconde phase risque davantage d'être rencontrée : le taux des facteurs de régulation peut être suffisamment abaissé pour que l'utilisation des inhibiteurs puisse être envisagée, leur activité anti-choc pouvant être bénéfique. L'héparine est indiquée dans cette phase ;

- la troisième phase est celle que l'on voit en clinique. A ce stade, l'hypercoagulation a complètement disparu, il y a une hypocoagulabilité, l'utilisation des inhibiteurs d'enzymes peut être large, elle est sans danger.

HUREAU et ses collaborateurs ont montré que l'utilisation des anti-enzymes, même dès la seconde phase, à doses élevées, multipliait les chances de survie, environ par 5 chez le chien; elles sont encore augmentées par l'adjonction de la corticothérapie.

C - Pancréatites aiguës et anti-histaminiques.

La transformation du trypsinogène en trypsine libère l'histidine par protéolyse et l'histamine par décarboxylation de l'histidine.

A. BERNARD a insisté sur la nocivité du couple trypsine-histamine au cours des pancréatites aiguës.

Pour AMUNDSEN (Oslo) l'exudat pancréatique recueilli chez un chien, chez qui on a provoqué une pancréatite aiguë hémorragique, injecté à un chien sain provoque une chute de la tension artérielle à condition d'utiliser l'exudat de la première heure de la maladie.

Cette chute de la tension artérielle persiste, même si on dialyse cette substance hypotensive ; au contraire, la chaleur détruit cet effet hypotenseur. D'autre part, il n'a pas été trouvé d'histamine dans l'exudat. On a montré qu'il y avait libération d'histamine sous l'action de substances telle que la kallicréine contenue dans l'exudat.

Seul un anti-histaminique a pu bloquer cet effet hypotenseur de l'exudat.

CONCLUSION

Quelle est la place des anti-enzymes dans la thérapeutique du choc (MIGNE J., Paris) ?

- les inhibiteurs d'enzymes protéolytiques sont des armes puissantes contre les enzymes libérés à partir des tissus lésés ;
- le rôle de ces inhibiteurs sur la trypsine est certain, de même que leur pouvoir anti-kinines, anti-sérotonine, voire anti-histamine ;
- ils interviennent directement dans la lutte contre les troubles hémodynamiques du choc et c'est là un point capital, éventuellement aussi sur l'action activatrice de la coagulation que peut avoir la protrypsine ;
- leur effet inhibiteur de l'activité fibrinolytique est lui aussi prouvé, ce sont des anti-plasmines ; donc, les inhibiteurs d'anti-enzymes agissent contre les perturbations hémodynamiques qui font le lit des modifications de l'hémostase ;
- mais, les anti-enzymes ne sont-ils pas dangereux lorsqu'il y a hypercoagulabilité et risque de thrombose ?
- aussi, à priori, il n'apparaît pas souhaitable de supprimer par l'administration de ces produits l'activité fibrinolytique physiologique capable de lutter efficacement contre un état thrombotique. Mais, nous

avons vu que l'hypercoagulabilité est la conséquence même des troubles hémodynamiques relevant en grande partie de la libération des enzymes protéolytiques et des kinines, donc lutter contre l'élaboration de ces enzymes c'est tendre vers des conditions circulatoires normales, c'est-à-dire lever la stase capillaire, facteur primordial de thrombose.

Il semble donc que dans les états de choc pancréatique, il soit logique de recourir dans tous les cas, particulièrement lorsqu'il y a exagération de l'activité fibrinolytique, aux inhibiteurs d'enzymes protéolytiques, mais si le diagnostic formel d'hypercoagulabilité, de thromboses disséminées et de coagulopathie de consommation, peut être porté en dehors de tout état fibrinolytique, il paraît judicieux d'adjoindre à cette thérapeutique à visée circulatoire, une héparinothérapie pourvu qu'elle soit préalable et bien contrôlée. Cette héparinothérapie se proposera non pas de créer une hypocoagulabilité, mais de contrôler une normocoagulabilité.

L'association anti-enzymothérapie et héparinothérapie ne peut être faite qu'après constatation certaine d'une hypercoagulabilité franche ou d'une coagulopathie de consommation avec défibrination, absence d'activité fibrinolytique, chute du nombre des plaquettes et maintien du plasminogène circulant.

IV - INDICATIONS CHIRURGICALES DANS LES PANCREATITES AIGUES.

Dans une première période, le traitement des pancréatites aiguës était surtout chirurgical à visée de drainage donnant de très mauvais résultats.

Avec les progrès de la réanimation et du traitement du choc, il y a eu une phase réactionnelle de traitement purement médical.

Actuellement, on a observé une nette amélioration de la survie dans la première phase de la maladie grâce au traitement médical, mais les complications restent graves, les foyers de nécrose posent des problèmes, on assiste à des rechutes ou à des récidives. Seul un traitement chirurgical bien conduit peut être efficace.

Les indications chirurgicales au cours ou au décours des pancréatites aiguës traitées médicalement apparaissent donc souvent nécessaires, elles ont pour but :

- soit une action pathogénique,
- soit le traitement de complications évolutives.

1° - INTERVENTIONS A VISEE PATHOGENIQUE.

Elles intéressent les voies biliaires extra-hépatiques car même sans entrer dans des notions pathogéniques poussées, il est évident qu'il existe des interactions bilio-pancréatiques aussi bien physiopathologiques que thérapeutiques.

Un geste chirurgical simple peut être suffisant pour rompre le cycle évolutif de l'altération pancréatique.

Trois types d'intervention peuvent être indiqués :

- les drainages biliaires externes,
- la désobstruction de la voie biliaire principale,
- la sphinctérectomie oddienne.

A - Les drainages biliaires externes : leur but est de supprimer une possible hypertension canalaire, facteur de reflux pancréatique.

Cette intervention simple est une des plus anciennes qui ait été utilisée, associée au drainage, dans le traitement chirurgical des pancréatites aiguës et il

faut bien reconnaître que dans nombre de cas, cette thérapeutique a été efficace.

Elle conserve de larges indications dans les cas où il n'y a pas d'obstacles mécaniques ou lorsque l'état du malade ne permet pas une exploration satisfaisante de la voie biliaire principale ni d'une intervention curatrice.

Considérée comme un geste purement palliatif, elle aidera à l'exploration radiologique ultérieure des voies biliaires et elle ne dispensera pas une réintervention s'il existe une lésion.

Deux techniques :

a - la cholécystostomie : injustement mésestimée, elle a l'avantage d'un geste très simple, mais qui ne peut être efficace que si le canal cystique est parfaitement perméable. Elle est également utile en cas d'hydrocholécyste en supprimant un spasme oddien réflexe dû à la distension vésiculaire comme le laisse supposer l'étude des corrélations cholécysto-oddiennes faites par MERCADIER et ses collaborateurs.

b - drainage direct de la voie biliaire principale, soit par un drain de KEHR placé par une cholédocotomie sus-duodénale, soit transcystique après cholécystectomie. Evidemment plus efficace que la simple cholécystostomie, il constitue une intervention plus importante qui sera souvent utilisée après une cholécystectomie ou une désobstruction de la voie biliaire principale.

Comme la cholécystostomie, le drainage direct de la voie biliaire principale, a, en plus de son rôle hydrodynamique, l'intérêt de permettre l'étude ultérieure du fonctionnement et de la morphologie des voies biliaires extra-hépatiques par cholangiographie.

B - Désobstruction de la voie biliaire principale : La découverte de calculs dans le canal hépato-cholédoque pose l'indication de leur ablation. Il n'est pas rare qu'il s'agisse d'un micro-calcul et de boue biliaire, de calculs enclavés dans la partie terminale du cholédoque, et dans tous les cas, il s'agit d'une intervention longue, difficile qui doit être menée avec le souci d'être aussi peu traumatisante que possible au risque de n'avoir pas la certitude d'une désobstruction parfaite.

Lorsqu'il s'agit de boue biliaire et de microcalculins, des lavages à la seringue peuvent être utilisés.

L'association d'un drainage par drain de Kehr est indispensable si l'on n'est pas sûr qu'il ne reste pas de calculs et que le jeu du sphincter d'oddi est normal.

C - La sphinctérotomie oddienne : elle peut être indiquée dans deux buts : enlever un calcul enclavé de la région oddienne et faciliter l'écoulement dans le duodénum à la fois de la bile et des sucs pancréatiques. S'opposant ainsi à la stase bilio-pancréatique, elle pourrait aussi éviter les récidives.

Il s'agit cependant d'une intervention grave dont on sait qu'elle est un des facteurs étiologiques dominant des pancréatites aiguës post-opératoires chez des sujets à pancréas sain, c'est dire sa gravité toute particulière lorsqu'il existe déjà un œdème pancréatique.

Elle exige d'autre part, une duodénotomie dont la cicatrisation risque d'être aléatoire au milieu des lésions régionales provoquées par la poussée de pancréatite aiguë.

La sphinctérotomie, comme l'a bien fait remarquer MERCADIER, doit être proscrite en urgence pour deux raisons :

- d'une part, son influence est très contestable dans l'immédiat comme le prouve une observation de LATASTE et une autre de PELISSIER dans lesquelles les altérations pancréatiques semblent avoir été aggravées par la sphinctérotomie,

- d'autre part, l'association d'un drainage direct trans-oddien du canal pancréatique ne semble pas souhaitable car c'est un facteur irritatif permanent et il s'avère qu'il n'empêche pas l'évolution ultérieure des lésions comme le montre une observation de RETTORI et ROUX.

Dans le cas où il existe un calcul enclavé à la partie terminale du cholédoque ou une lésion organique de l'Oddi, on se contentera d'abord d'une simple dérivation par drain de Kehr et ce n'est que secondairement, lorsque la pancréatite aiguë sera guérie, que l'on réinterviendra pour faire la sphinctérotomie nécessaire.

° ° °

De tout ceci, il résulte donc que l'attitude chirurgicale vis-à-vis des voies biliaires, sera très différente selon que l'on interviendra en urgence ou secondairement après la poussée aiguë pancréatique.

a - EN URGENCE, le geste chirurgical devra être aussi peu agressif que possible. En l'absence de lithiase et si le canal cystique est perméable, la cholécystostomie peut être utile, elle est sans inconvénient, elle permettra une bonne exploration secondaire radiologique des voies biliaires.

Lorsqu'il existe une lithiase évidente, la cholécystostomie peut rester utile, mais elle risque davantage d'être inefficace, c'est pourquoi on pourra envisager une cholécystectomie et une désobstruction de la voie biliaire principale à condition que l'état général du

malade et les conditions locales permettent une intervention réglée avec une bonne exploration peropératoire des voies biliaires.

Grâce aux progrès de la réanimation et du traitement médical des pancréatites aiguës, les suites opératoires de cette intervention, autrefois graves, sont devenues favorables, mais il faut en exclure formellement la sphinctérotomie.

Autrefois, on considérait comme nécessaire un drainage de la loge pancréatique. Cette pratique n'est guère utilisée actuellement. Cependant, certains auteurs (GRENIER) pensant à la particulière nocivité pour les plexus nerveux péripancréatiques des enzymes épanchés dans la région péritonéale, préconisent le drainage chirurgical de la région rétro-pancréatique qui peut être associé à une irrigation locale par les anti-enzymes.

b - LORSQU'ON INTERVIENT SECONDAIREMENT, à froid, après un traitement médical efficace de la pancréatite aiguë, les indications chirurgicales sont celles habituelles dans la chirurgie bilio-pancréatique.

L'attitude du chirurgien vis-à-vis du sphincter d'Oddi devra pourtant être plus nuancée, plus prudente. Il est certain qu'une scléro-oddite rétractile imposera une sphinctérotomie chez ces malades dont les lésions pancréatiques seront stabilisées ; mais, si l'hypertonie oddienne paraît surtout fonctionnelle, il vaudra mieux se contenter d'un drainage cholédocien assez prolongé qui sera certainement sans danger, qui permettra de suivre par des contrôles radiologiques et manométriques l'évolution de la lésion sphinctérienne et qui, très souvent, sera suffisant pour que l'on voit se rétablir une dynamique normale du flux biliaire perturbé.

° ° °

De tout ceci, il faut retenir que l'attitude chirurgicale vis-à-vis des voies biliaires doit être large d'indication et qu'afin d'éviter une rechute ou une récidive redoutable et fréquente de la pancréatite aiguë, une exploration chirurgicale est toujours souhaitable, même quand la maladie a été efficacement traitée par des moyens purement médicaux. Il est, en effet, indispensable d'apprécier l'état fonctionnel du siphon vésiculaire et du sphincter d'Oddi. Cette exploration chirurgicale est utile même dans les cas où l'on ignore s'il y a des calculs biliaires. Bien entendu, lorsque la lithiase est connue, elle s'impose.

Pour MERCADIER, le moment idéal de cette exploration sera la fin du premier septennaire chez un sujet en bon état général.

Cette intervention exploratrice exige en fait la guérison clinique de la pancréatite aiguë, des conditions locales d'exploration aussi bonnes que possible, c'est pourquoi, il y a probalbement intérêt à ne pas opérer trop tôt. Quand cela est possible, un minimum de 3 semaines après la poussée aiguë nous semble un délai raisonnable.

L'intérêt de cette intervention ou réintervention systématique est d'éviter une nouvelle pancréatite aiguë ou l'évolution vers les séquelles que constitue la pancréatite chronique d'amont en assurant une parfaite liberté d'écoulement de la bile et des sucs pancréatiques.

Récemment, RUDLER a insisté sur le caractère récidivant des pancréatites associées à la lithiase biliaire. Il a montré dans sa statistique qu'il y avait 57 % de pancréatites itératives si la maladie biliaire n'est pas traitée, contre 14 % seulement après traitement chirurgical de celle-ci.

2° - TRAITEMENT CHIRURGICAL DES COMPLICATIONS DES PANCREATITES AIGUES.

Il s'agit ici d'un problème entièrement différent. Le traitement médical moderne bien conduit permet, nous l'avons vu, de franchir beaucoup plus souvent la phase du choc, mais dans les formes graves, la nécrose pancréatique peut provoquer des lésions relevant du seul traitement chirurgical.

A ce stade de la maladie, le problème majeur est de dépister ces complications, de décider de l'indication chirurgicale, du moment le plus favorable et de la tactique à utiliser.

Ces complications principales sont au nombre de 6 que nous allons envisager successivement :

- les collections intra-abdominales,
- les hémorragies,
- les fistules externes,
- les fistulisations internes,
- les retentissements biliaires,
- les obstructions duodéno-jéjunales.

A - Les collections intra-abdominales. Elles correspondent aux zones nécrosées et sont faites d'un liquide noirâtre contenant des tissus sphacélés et des séquestres pancréatiques. Parfois puriformes, elles sont en général aseptiques, mais il peut cependant aussi s'agir d'un véritable abcès dont les germes sont le plus souvent le colibacille et le pyocyanique.

Le siège de ces collections est en général intra-péritonéal, mais il s'agit aussi parfois d'une cellulite plus ou moins limitée rétro-péritonéale.

Ces complications de pancréatites aiguës semblent de plus en plus fréquentes.

Il est important d'en connaître l'aspect clinique afin de les dépister pour leur opposer un traitement chirurgical efficace.

Des signes généraux de toxi-infection et une fièvre assez élevée souvent oscillante qui s'installe vers la fin de la première semaine de la maladie, sont les signes principaux. Il s'y ajoute des troubles du transit, un hoquet, un ballonnement abdominal avec un empâtement plus ou moins douloureux de la région épigastrique, mais qui n'est pas toujours facile à déceler.

Les signes radiologiques se limitent à une opacité anormale mais importante de la partie haute de l'abdomen.

Ce sera donc surtout en présence d'un malade dont l'état général et abdominal reste anormal au cours de la deuxième semaine de la maladie, en particulier lorsque la température reste haute ou s'élève à nouveau, surtout si elle prend un caractère oscillant, que l'on suspectera la constitution d'une collection intra-abdominale.

Le diagnostic étant sinon formellement posé, du moins fortement suspecté, il faudra opérer.

Il est difficile de dire à quel moment il faut opérer. On se basera sur les manifestations cliniques et biologiques, mais il ne semble pas y avoir de grand inconvénient à être quelque peu patient et la plupart des auteurs pensent qu'il ne peut y avoir que des avantages à attendre quelques jours à la fois pour confirmer le diagnostic (une amélioration spontanée venant parfois infirmer les premières impressions), et pour permettre par suite du remaniement local, de meilleures conditions d'intervention.

CHAMPEAU, POILLEUX, WEISS attendent le 10ème et le 15ème jour, ASANG, SARLES, GUENIN, LATASTE attendent même jusqu'à la troisième semaine.

Au contraire, pour RUDLER, les interventions de drainage précoce est une des seules possibilités d'améliorer le pronostic des pancréatites aiguës nécrotico-hémorragiques puisque les inhibiteurs de protéases sont inefficaces à ce stade.

La tactique opératoire dépendra du siège et de l'importance des lésions.

La collection est habituellement située dans la cavité des épiploons, mais elle peut être extrêmement volumineuse avec des fusées ascendantes en arrière de l'estomac et vers la loge splénique ou descendante.

L'aspiration douce permettra d'évacuer les épanchements liquides, mais également des caillots sanguins et des séquestres pancréatiques libres. La toilette de la loge sera poursuivie avec prudence à l'aide de tampons montés.

Ce nettoyage assez long et difficile, exige une extrême douceur car il peut provoquer une plaie vasculaire qui sera très difficile à contrôler dans ce tissu sphacélique ou ouvrir le canal de Wirsung et être à l'origine d'une fistule ultérieure. L'ablation des tissus pancréatiques sphacélés expose également à des blessures du cholédoque ou du duodénum, c'est pourquoi il faut savoir faire preuve d'une certaine modération dans le nettoyage de cette cavité qui sera ensuite largement drainée.

Dans les suites opératoires des complications sont fréquentes, il peut s'agir d'hémorragies cataclysmiques ou plus tardivement, de fistule stercorale ou pancréatique intarissable.

L'évolution, même lorsqu'elle est favorable, est toujours très lente, exposant encore le malade à la mort par cachexie.

B - Les hémorragies. Il peut s'agir :

- soit d'hémorragies digestives qui sont en général peu importantes et se voient surtout dans les nécroses pancréatiques sévères. Elles relèvent essentiellement d'une thérapeutique de compensation de la masse sanguine perdue,

- soit des hémorragies intra-péritonéales qui apparaissent surtout après intervention, pour une collection intra-abdominale, elles s'extériorisent alors par le drain.

Lorsqu'elles sont dues à une plaie vasculaire, il est évident que seule la ligature urgente du vaisseau lésé peut assurer l'hémostase, mais il peut s'agir d'hémorragies en nappe curables par les hémostatiques habituels et par les inhibiteurs de protéases en raison de leur effet anti-fibrinolytique. Même dans ce cas, l'intervention chirurgicale est cependant indispensable car elle seule permet d'assurer le diagnostic et d'adjoindre deux gestes utiles, le " décaillotage " qui favorise la coagulation locale et un tamponnement serré par des mèches.

C - Les fistules externes. Elles aussi s'observent surtout après drainage chirurgical de collection intra-abdominale. Il s'agit soit de fistules pancréatiques, soit de fistules digestives.

a - Fistules pancréatiques : dues à l'effraction de canaux pancréatiques de plus ou moins gros calibre, elles ont en général un faible débit et peuvent guérir spontanément en quelques semaines par obstruction du canalicule,par la sclérose régionale progressive, la coalescence des viscères voisins et surtout l'atrophie et la perte du pouvoir sécréteur de la glande en amont.

Les fistules à grand débit, conséquence d'une nécrose glandulaire étendue avec lésion du canal de Wirsung, sont heureusement très rares car elles aboutissent le plus souvent à la mort avec d'importants délabrements de la paroi abdominale et des viscères voisins.

On en distingue deux types très différents selon qu'elles drainent la partie droite ou la partie gauche du pancréas :

- les fistules du pancréas gauche sont pures, le liquide est clair, peu corrosif et l'évolution est le plus souvent spontanément favorable ;

- au contraire, dans les fistules du pancréas droit, au liquide pancréatique s'ajoute de la bile et du suc duodénal ; elles sont sévères, intarissables, phagédéniques.

Il semble que, comme pour les fistules intestinales, l'aspiration associée à des irrigations avec de l'acide lactique à 4 % (TREMOLIERES) donnent de bons résultats.

Les inhibiteurs de protéases, sans action sur l'activité enzymatique du suc pancréatique, n'ont dans ces cas, aucune utilité, qu'ils soient utilisés par voie générale ou locale.

Si, comme cela est habituel, la fistule s'extériorise par un orifice de drainage installé antérieurement, il est inutile, d'ailleurs très aléatoire, de chercher à cathétériser le canal pancréatique rompu.

La place de la chirurgie sera beaucoup plus tardive, elle pourra être dans les cas les plus heureux, une fistulo-anastomose digestive.

b - Fistules stercorales : ce sont le plus souvent des fistules hautes du grêle, graves en raison de l'importance des déperditions en eau et en électrolytes qu'elles entraînent, de l'impossibilité de l'alimenta-

tion qui en découle et du difficile problème de rééquilibration qu'elles posent.

Lorsque le grêle d'aval est libre, elles peuvent se fermer spontanément, au contraire si les réactions plastiques péritonéales vont créer un obstacle infranchissable, une entérostomie au-dessous de l'obstacle peut être nécessaire pour tenter une alimentation entérale chez ces malades fortement dénutris.

c - Peut-être plus rares, les fistules coliques n'en ont pas moins chez ces malades, en très mauvais état général, une gravité exceptionnelle et elles peuvent imposer une colostomie de dérivation en amont.

D - Les fistulations internes spontanées. D'assez nombreuses observations ont été rapportées de collections intra-abdominales qui se sont ouvertes spontanément dans la lumière digestive (GAILLARD, MAYO-ROBSON, KOUDRY, LEGER, GRIMOUD). L'ouverture se fait en général dans l'estomac (face postérieure de la grosse tubérosité) ou le duodénum, plus rarement dans une des premières anses grêles ou le colon.

Lorsqu'elle se fait dans l'appareil digestif haut, cette fistulisation est parfois un mode de guérison, mais il peut se produire une surinfection secondaire par une évacuation incomplète de la collection et la pénétration d'aliments dans la cavité résiduelle.

Lorsque la fistule se fait dans le colon, une surinfection rapide est fatale.

E - Retentissement biliaire précoce au cours des pancréatites aiguës. MELLIERE, CAROLI, NORA ont montré qu'il se produisait souvent dans les pancréatites aiguës, une dilatation des voies biliaires extra-hépatiques en dehors de toute lésion à leur niveau.

On ignore la cause exacte de ces dilatations, elles sont dues à une simple atonie réactionnelle pour J. F. GRENIER, tandis que MERCADIER pense qu'il s'agit d'obstacle mécanique (cholédocite terminale, hypertonie oddienne et surtout, compression par la tuméfaction pancréatique). Quelle que soit la cause de ce retentissement biliaire, il est évident que c'est une raison de plus pour pratiquer un drainage biliaire chaque fois que l'on est appelé à intervenir au début d'une pancréatite aiguë.

F - Obstructions duodéno-jéjunales aiguës précoces. Elles réalisent des occlusions hautes dues à la compression extrinsèque, du refoulement du duodénum et des premières anses jéjunales par une volumineuse collection de la loge pancréatique.

Elles imposent un traitement chirurgical qui visera :

- soit, chaque fois que cela est possible, à lever l'obstacle parfois par simple évacuation de la collection d'un pseudo-kyste ;
- soit le contourner par une anastomose digestive de dérivation.

V - LES PANCREATITES AIGUES POST-OPERATOIRES.

Le drame pancréatique peut s'observer après toutes les interventions abdominales, notamment celles de l'étage sus-mésocolique, mais il survient avec prédilection dans les suites immédiates de la chirurgie biliaire avec exploration cholédocienne instrumentale, associée ou non à une action mécanique sur la région oddienne.

La fréquence de ces pancréatites est difficile à chiffrer, mais dans l'ensemble, les diverses statistiques comptent en moyenne 2 % de pancréatites

aiguës après sphinctérotomie oddienne. Les mécanismes invoqués sont nombreux, mais d'une façon générale, il apparaît que le traumatisme répété du sphincter au cours d'une opération longue et difficile, est une circonstance favorisante ; il en est de même des fausses routes lors de l'exploration du bas cholédoque. Les hémorragies papillaires, l'œdème post-opératoire, l'oblitération de l'orifice wirsungien sont autant de facteurs déclenchants, sans oublier les phénomènes neuro-végétatifs étant donné que l'Oddi est une région réflexogène par excellence.

La survenue de ces pancréatites post-opératoires est absolument imprévisible.

Le traitement préventif par les inhibiteurs de Trypsine semble inefficace contre ces pancréatites (EDELMANN, POILLEUX . . .).

Ces pancréatites aiguës post-opératoires seront traitées suivant les mêmes principes et avec les mêmes moyens que les pancréatites aiguës primitives.

La seule prévention qu'on pourra leur opposer c'est la douceur dans les gestes au cours de la chirurgie des voies biliaires, du sphincter d'Oddi et d'une façon générale, au cours de toute chirurgie abdominale.

*

CONCLUSIONS

Malgré les moyens thérapeutiques actuels, la pancréatite aiguë reste une affection grave, mettant en jeu le pronostic vital d'une part dans l'immédiat en raison du syndrome de choc, et d'autre part, secondairement à l'occasion d'une complication évolutive précoce ou d'une récidive.

Il est manifeste que d'une façon générale, le pronostic des pancréatites aiguës est favorable depuis quelques années, grâce au traitement médical moderne comportant :

- la rééquilibration de la volémie,
- le freinage des réactions neuro-végétatives par la procaïne,
- l'augmentation de la résistance à l'agression par la corticothérapie,
- la réduction de la protéolyse par les inhibiteurs d'enzymes qui semblent avoir un effet sur le choc, la douleur et de façon plus discutable, la protéolyse.

La tendance actuelle est de les administrer précocement, à très fortes doses et pendant peu de temps.

Nous ne possédons à l'heure actuelle, que des antitrypsiques ; or il est probable que les autres enzymes protéolytiques : lipase, élastase ... jouent un rôle

dans le déroulement d'une pancréatite aiguë ainsi que dans le déterminisme des différentes lésions.

Dans les formes mineures, le traitement médical peut assurer à lui seul la régression et la stabilisation des lésions ; mais, dans les formes sévères, son rôle est au contraire beaucoup plus limité, car aucune drogue, à l'heure actuelle, ne peut permettre la restitution anatomique des altérations glandulaires massives, il est peu probable qu'il y en ait jamais une et la chirurgie a une place très importante dans le traitement des pancréatites aiguës.

Les interventions chirurgicales seront de deux ordres :

- interventions à visée pathogénique,
- et interventions sur les complications de la maladie.

Le pourcentage de mortalité des pancréatites aiguës authentiques est dans l'ensemble de 15 à 20%, d'après les diverses statistiques, mais si l'on ne considère que les pancréatites aiguës majeures avec nécrose parenchymateuse, le taux de mortalité reste encore élevé, de l'ordre de 30 %, malgré les thérapeutiques médicales modernes et chirurgicales, c'est dire tout l'intérêt que présente dans cette maladie fréquente, la poursuite des recherches pathogéniques et thérapeutiques ; recherches qui actuellement semblent faire entrevoir d'autres possibilités du traitement du choc : héparine, anti-histaminiques ...

*

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, LE PRESIDENT DE THESE

Professeur P. FABRE

VU, LE DOYEN DE LA FACULTE

Professeur G. LAZORTHES

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Toulouse

B I B L I O G R A P H I E

1 - ANDERSSON G. - Treatement of acute necrotizing pancreatitis.
ACTA. CHIR. SCAND. 1968. 134. pp. 311/313.

2 - ARGENSON R. - Intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique de l'étude des perturbations des électrolytes, de l'urée sanguine et de la glycémie dans les pancréatites aiguës.
THESE MEDECINE. STRASBOURG. 1964. N° 29.

3 - ASAULYUK I.K. - Effectiveness of the use of Trasylol in the complex treatement of patients with acute and chronic recurrent pancreatitis.
VRACH. DELO. 1967. 10. pp. 14/16.

4 - BACHRACH W.H. & SCHILD P.D. - A double-blind study of Trasylol in the treatement of acute pancréatitis.
ANN. N.Y. ACAD. SCI. 1968. 146. pp. 580/592.

5 - BADEN H. - A double-blind controlled clinical trial of Trasylol preliminary results in acute pancreatitis and in prophylaxis against post-operative pancreatitis.
ACTA. CHIR. SCAND. 1967, Suppt. 378. pp. 97.

6 - BARBIER J.P. - Traitement médical des pancréatites aiguës.
GAZETTE MEDICALE DE FRANCE. 1969. 76. N° 26.
pp. 5 343.

7 - BEL A. - Les inhibiteurs d'enzymes protéolytiques : Introduction pharmaco-dynamique et physiopathologique.
LYON MEDICAL. 1962. 18. pp. 1133/1166.

8 - BERNARD A. - Les chocs pancréatiques.
ANN. MED. DE NANCY. 1963. 2. N° Spécial. pp. 389/405.

9 - BONNET J.L. - Pancréatites aiguës : Notions récentes.
PROGRES MEDICAL. 1966. N° 20. pp. 817/826.

10 - BRAITSEV V. - Trasylol in treatement of post-operative pancreatitis.
VESTN. KHIR. GREKOV. 1966. 96. pp. 59/60.

11 - BRAITSEV V. - Treatement of pancreatitis with Trasylol.
KLIN. MED. MOSKOVA. 1966. 44. pp. 134/137.

12 - BROCQ P. - Les pancréatites aiguës chirurgicales.
MASSON & Cie. Editeurs. PARIS.

13 - BUCAILLE M. - Pancréatites aiguës : Possibilités thérapeutiques actuelles.
CONCOURS MEDICAL. 1964. 86. pp. 1319/1326.

14 - CAMATTE R. -
THESE MEDECINE MARSEILLE. 1963. N° 38.

15 - CAMATTE R. & SARLES H. - Etude statistique des traitements par anti-enzymes au cours des pancréatites aiguës.
LA VIE MEDICALE. 1966. 47. pp. 539/550.

16 - CARBONI M. - Acute pancreatitis : cases.
RIFORMA MEDICA. 1964. 78. pp. 1206.

17 - CIESIELSKI L., BILSKI D. et CHODOROWSKI R. - Treatement of acute pancreatitis with Trasylol.
POL. TYG. LEK. 1966. 21. pp. 555/557.

18 - COSTAMAILLIERES L. - Therapy with anti-enzymes in 73 cases of acute pancreatitis.
REV. MED. CHILE. 1965. 93. pp. 710/715.

19 - DELLA CORTE M. - Considérations of the anti-enzymatic and surgical treatement in 33 of acute prancreatitis.
RIFORMA MEDICA. 1964. 78. pp. 1167/1170.

20 - DE SANCTIS - Pancréatites aiguës : considérations sur 40 cas.
OSPEDALI D'ITALIA CHIRURGICA. 1964. 11. pp.205/233.

21 - EGOROV M.N. - Treatement of exacerbations of chronic pancreatitis with anti-enzymes preparation : Trasylol.
TER. ARKH. 1965. 37. pp. 9/11.

22 - FABIANI P., FROSSARD C., FROSSARD J., LENRIOT J.P., HUGUIER M. et LEGER L. - Valeur diagnostique des dosages de lipase et d'inhibiteurs d'élastase en pathologie pancréatique.
PRESSE MEDICALE. 1969. 77. N° 43. pp. 1 507.

23 - FABIANI P. & Coll. - Méthode de dosage de l'élastase et de ses inhibiteurs sériques.
ANN. BIOL. CLIN. 1968. 26. pp. 425.

24 - FABIANI P. & Coll. - La liapésmie en pathologie pancréatique.
PRESSE MEDICALE. 1959. 67. pp. 1 823.

25 - FOKIN A.A. - The use of Trasylol in patients with acute pancreatitis.
NAUCH. TR. RYAZAN. MED. INST. 1967. 32. pp.47/50.

26 - GIRARD M. - Les possibilités thérapeutiques médicales dans les pancréatites aiguës.
JOUR. MED. LYON. 1964. 19. pp. 227/232.

27 - GJESSING J. - Peritoneal dialysis in severe acute hemorragic pancreatitis.
ACTA. CHIR. SCAND. 1967. 133. (8) pp. 645/647.

28 - GRENIER J.F. & GILLET M. - Pancréatites aiguës : confrontations anatomo-cliniques et biologiques. Déductions diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques : A propos d'une statistique de 37 cas.
PRESSE MEDICALE. 1968. 76. N° 29 pp. 1481.

29 - GRENIER J.F., GILLET M., HATAMO M. et WEISS A.G. - La toxicité des enzymes au cours des pancréatites aiguës.
ARCH. FR. MAL. APP. DIG. 1967. N° 9. pp.793/819.

30 - GRIMOUD M., LAPEYRIERE J. et MALECAZE A. - Considérations sur le traitement des pancréatites aiguës et de leurs séquelles.
ARCH. FR. MAL. APP. DIG. 1963. 52. N° 4. pp. 407/410.

31 - GROTT J.W., LASKOWSKI S., PIETER R. et SWIEZAWSKA E. - Rôle of Trasylol - trypsine inactivator and kallikrein in pancreatitis.
POL. TYG. LEC. 1964. 19. pp. 998/1000.

32 - GROTT J.W. - On efficient treatement of pancreatitis latens exacerbans with oxyterracine and small doses of Trasylol.
POL. ARCH. MED. WEWNET. 1967. 39. pp. 301/306.

33 - GROZINGER K.H. - Pancreatitis : progress in management.
SURGERY. 1966. 59. pp. 319/324.

34 - GRÖZINZER K.H. - Trasylol in der behandlung der pankreatitis.
THERAPIE. 1969. pp. 121/128.

35 - GUILLEMIN G. & BRAILLON G. - Pancréatites aiguës.
E.M.C. FOIE. FASCICULE 7104 A10, A30, 7 - 1962 et fiche rose 11-1966.

36 - HANSKY J. - The use of a peptidase inhititor in the treatement of acute pancreatitis.
MED. JOURN. AUSTR. 1969. 1. pp. 1284/1285.

37 - HANSSON K. & LENNINGER S. - Proteinase inhibitor in acute pancreatitis.
ACTA. CHIR. SCAND. 1967, suppt. 378. pp. 103.

38 - HEULLY F. - Les anti-anzymes protéolytiques dans le traitement des poussées évolutives des pancréatites.
ANN. MED. NANCY. 1964. 3. pp. 430/448.

39 - HOLLENDER L.F., ADOLFF M., TOUSSAINT P. et WEISS A.G.- Les anti-enzymes ont-ils vraiment amélioré le pronostic de la pancréatite aiguë nécrotico-hémorragique.
ARCH. FR. MAL. APP. DIG. 1964. 53. N°9.pp. 995/1002.

40 - HOLLENDER L.F. - Etat actuel du traitement des pancréatites aiguës.
MONTPELLIER CHIRURGICAL. Séance du 16/6/1964.

41 - HUREAU J., FORLOT P., RABY C. et VAIREL E. - Evidence de la présence de trypsine dans le sang périphérique au cours des pancréatites aiguës hémorragiques. Son rôle dans le développement du choc.
REV. FRAN. ET. CLIN. BIOL. 1968. 13. pp. 80/82.

42 - IMBERT P., MERCIER Cl. et HENRY M. - Note à propos of the treatement of acute pancreatitis by the anti-enzymes surgery combinaisons.
MARS. CHIRURGICAL 1965. 17. pp. 347/352 N° 3.

43 - KASPER H. - Le traitement médical de la pancréatite aiguë.
THERAPIE. 1967. pp. 95/99.

44 - KNEISSEL J.J. - A clinical trial of an enzyme inhibitor in pancreatitis.
ARCH. SURGERY. CHICAGO. 1968. 96 pp. 442/449.

45 - KORIAKINA T.O. et Coll. - The treatement of acute pancreatitis with Trasylol.
VESTN. KHIR. GREKOV. 1968. 100 pp. 60/63/

46 - KOZLOV I.Z. & AKZHIGITOV G.N. - On the pathogenesis and treatement of acute pancreatitis.
SOVET. MED. 1967. 30. pp. 50/55.

47 - KUNE G.A. - The challenge of severe acute pancreatitis.
THE MED. JOURN. OF AUSTRALIA. 1968. 6 Juillet. pp. 8/12.

48 - LANG G. & HIEBEL G. - La nécrose du pancréas après une pancréatite aiguë traitée par les anti-enzymes.
STRASBOURG MEDICAL. 1965. 16. pp. 278/283.

49 - LARENG L. & CATHALA B. - Composantes anatomo-cliniques pancréatiques dans les états de choc traumatique.
COMMUNICATION PERSONNELLE - 1970.

50 - LEGER L., CAROLI J. et DEBRAY Ch. - Progrès récents dans la connaissance des pancréatites aiguës.
PRESSE MEDICALE. 1968. 76. pp. 625/628.

51 - LEVY A. - L'association infarctus du myocarde et pancréatite aiguë.
PRESSE MEDICALE. 1965. 73. pp. 1345/1348.

52 - MANSOURI H., VEDRENNE C. et BENDALI A.S. - Les nécroses pancréatiques : Considérations anatomo-pathologiques et déductions thérapeutiques.
ANN. CHIR. 1969. Vol. 23. N° 3-4 pp. 169/175.

53 - MAURER W. - On the effect of the enzyme inhibitor Trasylol in the therapy and prophylaxis of acute pancreatitis : Report based on 893 cases.
SCHWEIZ. MED. WSCHR. 1964. 94. pp. 1743/1751.

54 - MAVRODI V.M. - On the treatement of pancreatitis and cholecystopancreatitis with Trasylol.
VESTN. KHIR. GREKOV. 1968. 100. pp. 41/43.

55 - MERCADIER M. et VAYRE P. - Evolution des pancréatites aiguës traitées médicalement : indications chirurgicales.
ANN. CHIR. 1966. Vol. 20. N° 5-6 pp. 447/461.

56 - MOUKTAR M. et VIVIER G. - Les pancréatites aiguës primitives :
I - Physiopathologie, sémiologie.
II - Evolution et pronostic des pancréatites aiguës traitées.
CONCOURS MEDICAL. 1967. 89. 8. pp. 1407/1424.

57 - NARDI G.L. - Serum trypsin determination in pancreatic disease.
J. LAB. CLIN. MED. 1958. 52. pp. 66.

58 - NODINE J.H. & GREBERMANN M. - Proteinase inhibitors in human pancreatitis : Digital computer analysis of clinical research data.
ANN. N.Y. ACAD. SCIENCES. 1968. Vol. 146. N° 2 pp. 564/579.

59 - NUGENT F.W. & WARREN K.W. - The role of anti-enzymes in the treatement of acute pancreatitis.
AMER. JOUR. GASTROENTEROL. 1965. 43. pp. 437/442.

60 - NUGENT F.W. & KENNETH W. - Early experience with Trasylol in the treatement of acute pancreatitis.
SOUTHERN. MED. JOURNAL. 1965. 57 (11) pp. 1317/1321.

61 - NUGENT F.W. & WARREN K.W. - Treatment of acute pancreatitis.
SURG. CLIN. N. AMER. 1968. 48. pp. 595/599.

62 - PAGES R. - Intérêt des anti-enzymes dans les pancréatites aiguës.
THESE MEDECINE TOULOUSE. 1964.

63 - PALIARD P. - Traitement médical des pancréatites aiguës.
JOURNAL. MED. LYON. 1967. 48. pp. 790/793.

64 - PARSZEWSKI M. - Early results of treatement of acute pancreatitis.
POLY. TYG. LEK. 1968. 23. pp. 268/269.

65 - PATEL J.C. - Problèmes thérapeutiques actuels posés par les pancréatites aiguës.
PRESSE MEDICALE. 1966. 74. pp. 1873/1874 N° 37.

66 - PERRIER C.V. - Trasylol and acute pancreatitis.
SCHWEIZ. MED. WSCHR. 1966. 96. pp. 1487/1492.

67 - POILLEUX F. & MOUKTAR M. - Conclusions au débat sur les pancréatites aiguës traitées par les anti-enzymes.
ACAD. DE CHIRURGIE. 1963. 89. pp. 460/468.

68 - RABY C. - Coagulations intra-vasculaires disséminées et localisées.
MASSON & Cie Edit. PARIS. 1970. pp. 57/59.

69 - RUDLER J.C. & GIULI R. - Etude de 125 cas de pancréatites aiguës.
LYON CHIRURGICAL. 1969. 65. (5) pp. 686/701.

70 - RYNEISKII S.V., OSTRIN P.I., FILIMONOV M.I. & KHOVANSKI B.F. - Treatement of acute pancreatitis with the use of Trasylol.
KHIRURGIIA. MOSKOVA. 1968. 44 pp. 115/119.

71 - SARRAZIN R., AZAIS P., FREGEVU Y. & SOREL E. - Place et intérêt des anti-enzymes dans le traitement des pancréatites aiguës.
ARCH. FRAN. MAL. APP. DIG. 1964. 53. pp. 321/324.

72 - SARRAZIN R., & BECUE J. - L'efficacité de l'anti-enzymothérapie dans les pancréatites aiguës d'après une étude statistique.
SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR L'ANTI-ENZYMOTHERAPIE DANS LES PANCREATITES AIGUëS & LES ETATS DE CHOC.
STRASBOURG (France) 21/22 février 1970.

73 - SCHOPP R. - Diagnostic et traitement de la pancréatite aiguë nécrotico-hémorragique. Aspects médicaux et chirurgicaux.
MUNCH. MED. WSCHR. 1968. 5. pp. 260/265.

74 - SCHUTT A.J. - Acute experimental pancreatitis : role of a proteolytic enzyme inhibitor in treatement.
J.A.M.A. 1965. 191. pp. 905/909.

75 - SHABANOV A.N. & Coll. - On the anti-enzyme therapy of acute cholecystopancreatitis.
KHIRURGIIA. MOSKOVA. 1967. 43. pp. 75/79.

76 - SKINNER D.B., CORSON J.G. & NARDI G.L. - A protinin therapy as prophylaxis against post-operative pancreatitis in humans. A controlled evaluation.
J.A.M.A. 1968. 204. (11) pp. 945/948.

77 - SKYRING A., SINGER A. & TORNYA P. - Treatement of acute pancreatitis with Trasylol : Report of a controlled therapeutic trial.
BRITISH. MED. JOURNAL. 1965. 5462. pp. 627/629.

78 - SKYRING A. - Trasylol and acute pancreatitis.
BRITISH. MED. JOURN. 1966. 5490. pp. 801.

79 - STEFANINI P. & Coll. - Acute pancreatitis : Therapy.
RIFORMA MEDICA. 1964. 78. pp. 1202/1204.

80 - STORCK G. & BERTIL-PERSSON - Trasylol : Treatement of acute pancreatitis : A double-blind study.
NORD. MED. 1968. 79. pp. 651/653.

81 - SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR L'ANTI-ENZYMOTHERAPIE DANS LES PANCREATITES AIGUëS & LES ETATS DE CHOC.
STRASBOURG. 21/22 février 1970.

82 - TRAPNELL J.E., TALBOT C.H. & CHIR M. - Trasylol in acute pancreatitis.
AMER. JOURN. DIG. DISEASES. 1967. 12. pp. 409/412.

83 - TRASYLOL - Pharmacologie.
BRITISH. MED. JOURNAL. 1966. 2. pp. 1580/1581.

84 - TREMOLIERE J. & PEQUIGNOT E. - Note on the treatement of pancreatitis.
PRESSE MEDICALE. 1965. 73 pp. 1185/1186.

85 - VAIREL E.G. & HUREAU J. - Study on the consumption of blood coagulation and lysis factors during experimental hemorragic pancreatitis on dogs.
EUROPEN PANCREATITIC CLUB. IV° SYMPOSIUM.
GOTTINGEN. 1969.

86 - VAYRE P. & HUREAU J. - Remarques à propos de 37 cas de pancréatites aiguës.
JOURN. CHIR. PARIS 1965. 89. pp. 327/345.

87 - VERGER P. - Pancréatite hemorragique.
ARCH. FRAN. DE PEDIATRIE. 1964. 21. pp. 1130/1131.

88 - VOLOBUEV N.N., NAZAREVSKII N.G. & SIDORENKO V.D. - Transumbilical administration of Trasylol in complex treatement of acute destructive pancreatitis.
SOV. MED. 1968. 3£. (12) pp. 30/33.

89 - WANGER F. - Yes or not to intraveinous Trasylol therapy in acute pancreatitis.
SCHWEIZ. MED. WSCHR. 1967. 97. pp. 745/751.

90 - WEISS - Must acute pancreatitis be operated on ?
CONCOURS MEDICAL. 1964. 86. pp. 4755/4756.

91 - ZAFFIRI O. & FRANCESCATO F. - Problèmes d'anesthésie et de réanimation dans la chirurgie des nécroses aiguës du pancréas.
ANN. ANESTH. FRAN. 1967. 8. pp. 527/529.

92 - ZIEGLER A. & SCHAMAUN M. - Clinical aspects and therapy of acute pancreatitis on the basis of 117 cases.
SCHWEIZ. MED. WSHR. 1966. 96. pp. 967/973.

°°°°°°

EDITIONS BERGERET - 2, rue Bergeret BORDEAUX - Tél.91.12.59